Lane Medical Library

Über das Problem der hypertropischen Leberzirrhose an Hand von zwei sezierten Fällen

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Würde eines Doktors der Medizin

der

Hohen Medizinischen Fakultät der Friedrich-Wilhelm Universität zu Berlin

vorgelegt von

Carl Felix List

(aus Charlottenburg).

Mit 2 Abbildungen im Text.

München. Verlag von J. F. Bergmann. 1926.

Über das Problem der hypertropischen Leberzirrhose an Hand von zwei sezierten Fällen

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Würde eines Doktors der Medizin

der

Hohen Medizinischen Fakultät der Friedrich-Wilhelm Universität zu Berlin

vorgelegt von

Carl Felix List

(aus Charlottenburg).

Am 28. X. 26.

Mit 2 Abbildungen im Text.

München. Verlag von J. F. Bergmann. 1926.

Referent: Geh.-Rat Prof. Dr. Benda.

Correferent: Geh.-Rat Prof. Dr. Lubarsch.

November 1925.

Druck von Carl Ritter, G. m. b. H. in Wiesbaden.

Über das Problem der hypertrophischen Leberzirrhose an Hand von zwei sezierten Fällen.

Von

Carl Felix List

(aus Charlottenburg).

Mit 2 Abbildungen im Text.

Seit langem ist das Gebiet der Leberzirrhose Gegenstand intensiver Forschungsarbeit gewesen, sei es nun vom Standpunkt des inneren Klinikers oder des pathologischen Anatomen. Doch kann man wohl behaupten, dass der Kampf der Meinungen erst in dem Augenblick eine besondere Schärfe bekam, als das Krankheitsbild der sogenannten hypertrophischen Leberzirrhose aufgestellt wurde. Lassen wir die Geschichte dieser Erkrankung in grossen Zügen an uns vorüberziehen, so erhalten wir nicht nur Aufschluss über mannigfache Spezialfragen, sondern empfangen einen lebendigen Eindruck von der Entwicklung der Medizin im 19. und 20. Jahrhundert mit all' ihren zeitgenössischen Problemen und oft geradezu modischen Richtungen.

Schon im Jahre 1851 behauptete Becquerel das Vorkommen eines hypertrophischen Vorstadiums der gewöhnlichen Leberzirrhose, und da diese zirrhotischen Leberhypertrophien meist eine glatte oder nur wenig gekörnte Oberfläche aufwiesen, sollte bei ihnen die Lebervergrösserung durch die Vermehrung des noch nicht geschrumpften Bindegewebes zustandekommen — eine Ansicht, der auch Liebermeister beitrat. Als eigentlicher Entdecker der hypertrophischen Leberzirrhose muss jedoch Todd angesehen werden Dieser Kliniker unterschied von der gewöhnlichen, seiner Meinung nach von Anfang an atrophischen Leberzirrhose eine zweite ganz selbständige Krankheitsform, die gekennzeichnet war:

I. durch eine Lebervergrösserung,
II. ein stärkeres Hervortreten des Ikterus und
III. ein Fehlen oder Zurücktreten des Ascites.

Nunmehr begannen die französischen Ärzte sich mit der Erkrankung zu beschäftigen. Ollivier kam 1871 wie Todd zu dem Schluss, dass hier zwei klinisch ganz verschiedene Affektionen vorlagen, im Gegensatz zu den Forschern, die noch die Leberzirrhose als eine einheitliche Erkrankung auffassten; dieser Frage wollen wir jedoch erst an anderer Stelle nähertreten.

Allmählich begannen auch die anatomischen Untersuchungen. Hayem wies 1874 als charakteristisches Zeichen der hypertrophischen Zirrhose eine nicht nur inter- sondern auch intraacinöse Bindegewebswucherung nach. Alle diese Beobachtungen lagen bereits vor, als Hanot aus der Requinschen Klinik 1876 seinen ersten

anatomisch genau untersuchten Fall veröffentlichte. Hanots Fall zeigte den klassischen Symptomkomplex: grosse, derbe, glatte Leber, grosser Milztumor, chronischer schwerer Ikterus und Fehlen des Ascites. Anatomisch fand sich eine erheblich vergrösserte, auf ihrer Oberfläche nur leicht gekörnte Leber, die eine mächtige inter- wie intraacinöse Bindegewebsentwicklung aufwies. Als pathognostische Befunde bezeichnete Hanot weiterhin:

I. Cholangitis mit Pericholangitis und eine im Gegensatz zur gewöhnlichen Zirrhose besonders starke Gallengangswucherung.

II. Völliges Unversehrtsein der Leberzellen wie der Blutgefässe.

Als nun gar in demselben Jahre Charcot und Gombault an Hunden durch Unterbindung des Ductus choledochus experimentell eine Leberzirrhose erzeugten, die mit der von Hanot beschriebenen Form sehr grosse Ähnlichkeit hatte, schien die Frage der hypertrophischen Zirrhose auch ätiologisch geklärt. In allzu schematischer Weise unterschieden die französischen Autoren die gewöhnliche atrophische Zirrhose (Laennec) von der hypertrophischen biliären Form.

I. Die atrophische Zirrhose sollte makroskopisch gekennzeichnet sein durch die Granularatrophie der Leber. Mikroskopisch sollte die Bindegewebswucherung „interlobulär" von den Pfortaderästen aus beginnen, mehrere Läppchen = makroskopisch sichtbare Granula „multilobulär", „capsuloannulär" umschliessen und so die Parenchymgranula durch die schwielige Schrumpfung der Bindegewebsringe „en masse" komprimieren. Durch die Umschnürung, so meinte Charcot, seien die Leberzellen degeneriert.

II. Ganz anders wurde das Bild der biliären hypertrophischen Zirrhose geschildert. Neben den schon von Hanot beschriebenen Kennzeichen wurde von Charcot und Gombault besonders betont, dass einerseits die Bindegewebsentwicklung mit Vorliebe von „intraacinösen" „insulären" Zentren ausgehe und von diesen aus die Läppchen aufsplittere, andererseits „interlobulär" und zwar „monolobulär" (nur ein Läppchen umschliessend) von den erkrankten Gallengängen aus.

Die Cholangitis und Pericholangitis und die mit ihr verbundene Gallenstauung sollte die Ursache dieser Form von Zirrhose sein.

Die Charcotsche Einteilung war zu schön, um wahr zu sein. Durch die vorsichtig abwägenden Untersuchungen deutscher Autoren, namentlich Ackermann (1880) mussten viele Behauptungen der französischen Schule als unhaltbar zurückgezogen werden.

1. Es bestehen in der Verteilung des Bindegewebes meistens nicht so scharfe Unterschiede wie es Charcot angab. Es gibt auch bei Laennecschen Zirrhosen intra- und monolobuläre Bindegewebswucherung; ferner erwies sich die Theorie der „compression en masse" bei der atrophischen Zirrhose im Gegensatz zur „Einzelaufsplitterung der Läppchen" bei der Hanotschen Erkrankung als falsch.

2. Die meisten deutschen und auch später französischen Ärzte trennten die durch Gallenstauung von Charcot-Gombault erzeugte Zirrhose als besonderes Krankheitsbild, die sogenannte biliäre Zirrhose, von der Hanotschen hypertrophischen Zirrhose ab. Ebenso wurde von der Mehrzahl der deutschen Autoren eine primäre Cholangitis bzw. Pericholangitis als Ausgangspunkt der Erkrankung abgelehnt, vielmehr neigte man der Ansicht zu, dass es sich hier um einen sekundären Vorgang, um eine Komplikation handele (Kretz).

Auf dem XI. Kongress für innere Medizin 1892 erreichte der Kampf um die hypertrophische Zirrhose seinen Höhepunkt. Rosenstein wollte den Morbus Hanot als selbständige Krankheit anerkennen, während Stadelmann an dem

unitarischen Standpunkt festhielt. Inzwischen waren — meist aus Frankreich — noch eine Reihe anderer mit Lebervergrösserung einhergehende Zirrhosen bekannt geworden, so die Pigmentzirrhose, die cirrhose hypertrophique graisseuse und die cirrhose hypertrophique paludienne.

Das ganze vorliegende, so vielfältige Tatsachenmaterial erschwerte natürlich eine rationelle Einteilung der Leberzirrhosen. So ist es nicht verwunderlich, dass auf dem Kongress des Jahres 1892 keine Einigung und Klärung erzielt wurde. Mit den rein deskriptiv anatomischen Untersuchungen war man auf ein totes Gleis gelangt. Sämtliche nach den Gesetzen der Kombinatorik in Betracht kommenden morphologischen Möglichkeiten waren bereits ausgesprochen. Es ist daher verständlich, dass das Interesse für die Erkrankung zunächst merklich abflaute, wenigstens solange nicht neue Gesichtspunkte gegeben wurden. Erst mit der Jahrhundertwende brach eine neue Ära an, eine Epoche der mehr pathogenetisch-funktionellen Betrachtungsweise. Kretz, der grosse Kenner der Leberzirrhosen, warf in seinem berühmten Aufsatz der Wiener klin. Wochenschrift (1900) die Stichworte: „kompensatorische Hypertrophie" und „regeneratorischer Leberumbau" in die Debatte. Ihm folgten Melchior, weiter Fabris, der die Lebervergrösserung aus der Parenchymhyperplasie erklärte.

In anderer Hinsicht wurden unsere Kenntnisse durch jene Forscher bereichert, die Pigmentstudien oblagen. Hier muss auch wieder Kretz genannt werden, vor allem aber Rössle, später auch Eppinger. Rössles Arbeiten über das Nachbargebiet der Hämochromatose und der ihr zugehörigen Pigmentzirrhose lenkten die Aufmerksamkeit der Pathologen auf die morphologisch-chemische Beschaffenheit des Blutes, der Blutgefässe, sowie überhaupt des ganzen hämatopoetischen Systems — in der Tat ein gewaltiger Fortschritt, wenn man bedenkt, dass 40 Jahre lang die meisten Forscher sich allzusehr nur an die Leberveränderungen gehalten hatten.

Rössles Auffassung der Leberzirrhosen als hämatotoxische Allgemeinerkrankung wurde im Jahre 1920 von Eppinger aufgegriffen und an Hand eines verhältnismässig reichen Materials zu stützen versucht. In seinem Werk über die „Hepatolienalen Erkrankungen" finden wir eine eingehende Analyse des Ikterus bei hypertrophischer Zirrhose und vor allem die ersten wirklich brauchbaren Untersuchungen über die Milzhistologie der Hanotschen Erkrankung. Dass erst so spät auf die Wechselbeziehung der Leber-Milz — Knochenmark geachtet wurde, lässt sich vielleicht psychologisch so erklären, dass gerade durch die Ära der innersekretorischen Drüsen die medizinische Wissenschaft sich mehr mit der integratorischen Verbundenheit von Organen und Organsystemen vertraut gemacht hat.

Untersuchungs-Technik. Nach dieser historischen Betrachtung wollen wir zwei Fälle von hypertrophischer Zirrhose beschreiben, um später unter ihrem frischen Eindruck alle einschlägigen Spezialfragen eingehend zu würdigen.

Im ersten Fall J., der noch aus der Tätigkeit von Herrn Geh.-Rat Prof. Benda am Urbankrankenhaus entstammt, war leider wegen seines zeitlichen Zurückliegens (1901) keine Krankengeschichte mehr vorhanden, auch war aus demselben Grunde dem Verfasser dieses zur histologischen Untersuchung nur die Leber zugänglich.

Was die mikroskopische Technik anbelangt, so erfolgte die Fixierung der Organe in beiden Fällen mit 10% Formalin. Die meisten Präparate wurden als Gefrierschnitte aus Stücken hergestellt, die nicht oder nur in Gelatine eingebettet waren. Ein kleinerer Teil wurde nach der Pranterschen Methode in Paraffin eingebettet. Die Dicke der Gefrierschnitte betrug 10—25 μ, der Paraffinschnitte 5—15 μ. Als Färbung wurden angewandt: 1. Alaunkarmin. 2. Hämatoxylin-(Böhmer)-

Eosin. 3. Hämatoxylin-(Böhmer)-Pikro-Fuchsin. Eisenhämatoxylin-(Benda)-Pikro-Fuchsin. 4. Hämatoxylin-Sudan bzw. Scharlach. 5. Nilblau-Sulfat. 6. Hämatoxylin-(Böhmer)-Orcein (Modifikation Benda). 7. Nilblau-Sulfat-Orcein (Modifikation Benda). 8. Lithion-Karmin-Weigert-Elastica (Fuchselin). 9. Hämatoxylin (Böhmer) bzw. Eisen-Hämatoxylin (Benda)-Pikro-Fuchsin-Weigert-Elastica. 10. Giemsa. 11. Phosphorwolframsaures Hämatoxylin (Mallory). 12. Alaunkarmin-Turnbull-Blaureaktion. 12. Bielschowsky-Maresch-Silberimprägnation mit und ohne Gegenfärbung von Alaun- bzw. Lithionkarmin. 14. Levaditi (Originalmethode). Bei dieser Methode wurde ganz besondere Sorgfalt darauf verwandt, Paraffinserienschnitte systematisch nach Spirochäten zu durchsuchen.

Fall I. J. J., 47 Jahre, gestorben am 16. Nov. 1901, seziert am 18. Nov. 1901. (Obduzent Geh.-Rat Benda.)

Sektionsprotokoll. Äusseres und Extremitäten von normaler Färbung, Muskulatur sehr atrophisch, fast kein Fettpolster, keine Ödeme, Exantheme. Aus der Bauchhöhle entleeren sich etwa 5 l klare gelbe, mit einzelnen Flocken gemischte Flüssigkeit. Die Lungen sind nicht zurückgesunken, beiderseits stark verwachsen, besonders links. Der Herzbeutel enthält etwa 20 ccm klare Flüssigkeit. Die Leber überragt den Rippenbogen um 2 Querfingerbreiten. Der linke Lappen ist stark ausgezogen und bedeckt den Magen völlig, dieser ist stark kontrahiert. Stand des Zwerchfelles links in der Höhe der 3., rechts in Höhe der 4. Rippe. Bruchpforten und Processus vermiformis frei. Das Herz ist schlaff, enthält flüssiges Blut. Subepikardiales Gewebe ist fettarm. Geringe Verdickung der rechten und linken Ventrikelwand. Klappen ohne Veränderung, nur Mitralsegel etwas verkürzt. Fettige Usuren an der Aorta. In den Koronararterien einige wenige Verdickungen der Intima. Die Lungen können nur unter Mitnahme von Teilen der parietalen Pleura entfernt werden. Überall normaler Luft- und Blutgehalt. Die Bronchen zeigen gerötete Schleimhaut, ebenso die unteren Teile der Trachea. Zunge, Tonsillen ohne Veränderung. Die Schleimhaut des Kehlkopfes ist glatt, blaurötlich verfärbt, die Schleimhaut der Epiglottis zeigt flache, scharf geschnittene Defekte. Im Ösophagus oben vereinzelte, unten zahlreiche Varizen. Die Bronchiallymphknoten sind stark geschwollen, schwarz pigmentiert. Die Milz ist stark vergrössert, mässig derb, die Follikel nicht geschwollen, Oberfläche glatt, Pulpa von fester Konsistenz. Schwellung der Mesenterial- und Portallymphknoten. Magen, Darm ohne Veränderung. Leber stark vergrössert, Länge 30 cm. Breite des linken Lappens 23 cm. Breite des rechten Lappens 23 cm. Gewicht etwa 4000 g. Die Oberfläche ist bräunlich, zeigt zahlreiche z. T. konfluierende, z. T. vereinzelte, nicht scharf begrenzte Erhabenheiten von weisslicher Farbe. Zahlreiche minimale Blutungen aus denselben. An der Unterfläche, zwischen den Erhabenheiten einzelne miteinander parallel laufende streifige Einziehungen. Konsistenz sehr hart. Querschnitt hellbraun, einzelne Partien des linken Lappens leicht ikterisch. Der Querschnitt zeigt marmorartige Zeichnung, die helleren Partien durchsetzen die ganze Substanz in unregelmässigen Flecken und Zügen, z. T. geschwulstartig aussehend. Die Leberoberfläche fühlt sich uneben und höckerig an. Pfortader frei. Gallenblase mit gelber Galle gefüllt. Ductus choledochus durchgängig. Wände der Gallenblase verdickt, ihre Schleimhaut glatt. Pankreas etwas gross, aber ohne Veränderung. Nieren und Geschlechtsorgane, Zentralnerven-System: Angaben fehlen.

Anatomische Diagnose: Geringe Hypertrophie des linken und rechten Ventrikels, fettige Usur der Aorta, Arteriosklerose der Beckenarterien, Cyanose und Ödem des Larynxeinganges, Randgeschwüre der Epiglottis, Tracheitis, Bronchitis. Pleuraadhäsionen beiderseits. Ascites. Allgemeine Hyperplasie der Milz. Anthrakose

der Bronchiallymphknoten. Hyperplasie der mesenterialen und portalen Lymphknoten. Stauungsnieren, Nephritis. Varicöse Venenerweiterung des Ösophagus. Hypertrophische Leberzirrhose.

Protokoll des mikroskopischen Leberbefundes.

Die Anwendung der schwächsten Vergrösserung enthüllt uns überall eine Zerstörung der Läppchenstruktur der Leber durch eine mächtige, ganz diffuse „inter- und intraacinöse" Bindegewebswucherung. In den mit Hämatoxylin gefärbten Präparaten sieht man zahlreiche blaugefärbte Zellstränge, die in reichliches, schwach gefärbtes Bindegewebe eingebettet sind. An einigen wenigen Stellen bilden saftige, dicht zusammenliegende Leberzellbalken verhältnismässig unscharf abgegrenzte Knoten. Von diesen wenigen Ausnahmen abgesehen, ist das mikroskopische Bild ziemlich eintönig.

Betrachten wir nun das Präparat bei stärkerer Vergrösserung! Die dunklen Leberzellstränge sind an Stellen mässiger Bindegewebsentwicklung ziemlich lang, vielfach gekrümmt oder geknickt, nicht selten verzweigt. Sie bestehen meist aus einer Zellreihe, seltener aus zweien. An Orten stärkster Bindegewebsentwicklung werden die Leberzellbalken sehr kurz, man findet sie dann im plumpe Konglomerate aufgeteilt. Garnicht selten sieht man auch isoliert liegende Leberzellen. Dagegen in jenen oben erwähnten nodulären Herden nähern sich die Leberzellbalken der Norm, man vermisst nur ihre radiäre Anordnung.

Was den feineren Bau der Leberzellen angeht, so wechselt das Bild sehr, je nach der untersuchten Stelle. Die Form der Zellen ist in den stark bindegewebigen Gebieten niedrig-kubisch, oft stark abgeplattet, in besser erhaltenen Partien hoch-kubisch oder rundlich, nicht vom Normalen abweichend. Das Protoplasma ist feinwabig, es färbt sich stark mit Hämatoxylin, schwächer mit Eosin und zwar erscheinen dabei die Maschen des Wabenwerkes im blauen Hämatoxylinton. In mehreren Zellen liegen grosse Vakuolen, die keine Sudanfärbung angenommen haben. Eine Verfettung der Zellen kommt nicht vor, bis auf ganz vereinzelte Bezirke stärkster lokaler Hyperämie. (Blutung?) Hier sind die Zellbalken äusserst flach und schmal und enthalten reichliche mit Sudan gefärbte Körnchen. Ausserdem sieht man in ihnen ein dunkelbraunes bis braungrünes Pigment liegen, das in ziemlich groben, rundlichen Körnern auftritt. Übrigens kommt dieses Pigment hier auch anscheinend in den Sternzellen und extrazellulär vor. Abgesehen von dem in den hyperämischen Partien gefundenen Pigment sieht man hier und da in Leberzellen (aber selten) ebenfalls braungrüne, die Eisenreaktion nicht gebende Farbstoffkörnchen. Bei diesen letzteren handelt es sich aller Wahrscheinlichkeit nach um Gallenpigment, während im ersteren Fall die Natur des Farbstoffes unbestimmbar ist. Schliesslich sei noch erwähnt, dass vereinzelt Hämosiderinkörnchen in Leberzellen nachweisbar sind. Die Kerne der Leberzellen sind meist in der Einzahl, mittelgross rundlich, bläschenartig, das Chromatin ist spärlich, in wenigen scharf gefärbten Brocken vorhanden. Meist sieht man einen mit Hämatoxylin dunkelblau gefärbten Nukleolus. Neben diesen sozusagen den Normaltyp darstellenden Kernen sind sehr viele abweichende Formen festzustellen. I. Besonders dort, wo die Leberzellen stark komprimiert sind, findet man viel kleinere, nicht selten eckige oder gar gezähnte (Kunstprodukt?) Kerne, die dunkler und chromatinreicher sind. II. (Selten) Sehr grosse, runde, blasige, fast chromatinfreie Kerne, in denen das noch vorhandene Chromatin wie durch eine Flüssigkeit an die Kernmembran gepresst erscheint. III. Ebenfalls selten grosse rundliche bis ovale chromatinreiche Kerne.

Die präexistenten Gallengänge stellen von einem hohen Zylinderepithel gebildete Röhren dar. Ihre bindegewebige Wand besteht nicht selten aus mehr oder

weniger starken konzentrischen Schichten kollagener und elastischer Fasern, z. T. weist sie reichlichen Zellgehalt auf. Weiter sieht man eine, allerdings nicht übermässig starke Neubildung von Gallengängen. Diese geschlängelten und miteinander anastomosierenden Stränge oder Schläuche liegen hauptsächlich im periportalen Bindegewebe. Sie bestehen in ihren Anfangsteilen aus hoch kubischen Epithelien, die in ihrem weiteren Verlaufe immer flacher werden. Nicht selten umschliessen die Epithelien ein Lumen, in dem ein homogener bräunlich-rötlich bis bräunlich-grüner Inhalt erkennbar ist. Abgesehen von Bezirken mit sehr atrophischen Leberzellen kann man die Epithelien der neugebildeten Gallengänge von den Leberzellen durch folgende Merkmale unterscheiden: Ihr Protoplasma ist viel glasiger, transparenter, viel stärker basophil als das der Leberzellen, auch fehlt eine Körnung, oder sie ist verschwommen. Die Kerne sind mehr oval, in denselben das Chromatin in kleinen Körnchen verteilt. Was die Beziehungen der neugebildeten Gallengänge zu den Leberzellen anbelangt, so erscheinen erstere auf Querschnitten durch zarte Bindegewebsscheiden von den Leberzellen abgegrenzt, auf Längsschnitten dagegen sieht man häufig einen ganz allmählichen Übergang der Gallengänge in Leberzellschläuche, die oft ebenfalls ein enges Lumen aufweisen. Unmöglich ist es jedenfalls, scharf anzugeben, wo die Leberzellen anfangen und die Gallengangsepithelien aufhören.

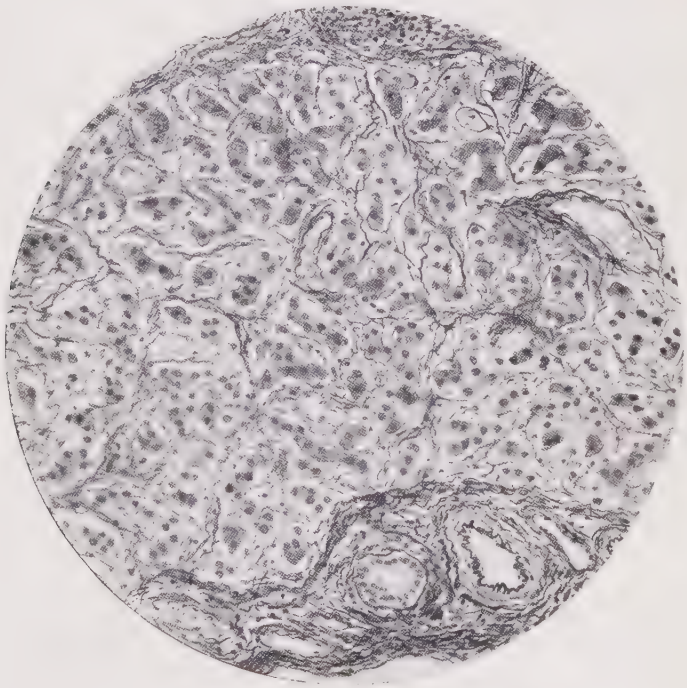

Abb. 1. Fall J. Leber. Hämatoxylin-v. Gieson-Weigert, Elastica. Mittlere Vergrösserung. Das intertrabekuläre Bindegewebe kommt deutlich zur Anschauung.

Das Bindegewebe durchsetzt das Lebergewebe ganz diffus periportal wie intertrabekulär und perizellulär, wenn auch nicht an allen Orten gleich mächtig. Wir vermeiden hier absichtlich den vielfach in der Literatur gebrauchten Ausdruck „intraacinös", weil ja die Acinusstruktur der Leber völlig zerstört ist. Obwohl es uns keine Freude macht, die ohnehin zahlreiche Nomenklatur durch neue Wort-

bildungen zu komplizieren, halten wir uns doch für berechtigt, den irreführenden Ausdruck „intraacinös" durch die besseren Termini „intertrabekulär" bzw. „perizellulär", (wenn es sich nur um einzelne Zellen handelt), zu ersetzen. An Stelle von interacinös sollte besser der Ausdruck „periportal" treten. Ganz besonders stark ist das Bindegewebe in der Umgebung der Pfortaderäste entwickelt. Hier bildet es grosse insuläre Zentren, von denen mehr oder weniger breite Bänder in das eigentliche Leberparenchym ausstrahlen. Vielfach sieht man auch noch gröbere Bindegewebsherde um die Lebervenen gehen. Die Bindegewebswucherung drängt die Leberzellbalken auseinander, teilt sie in kleine Bruchstücke und verursacht an ihnen die oben beschriebenen Veränderungen. (Besonders hochgradig in den subkapsulären Gebieten). In jenen knotigen Herden gut erhaltener Leberzellen ist die Bindegewebswucherung geringfügig, doch liegen auch hier die Parenchymzellen in ein feines Fasernetz eingebettet. Bei der Giesonfärbung lässt sich die intertrabekuläre Bindegewebswucherung als ein aus feinsten, leuchtend rotgefärbten Fäserchen zusammengesetzter Filz erkennen, während die grösseren Stränge und periportalen Inseln aus gröberen ebenfalls mit Fuchsin gefärbten Bündeln bestehen. Die Elasticafärbung bringt besonders in den grösseren Bindegewebszentren um Gallengänge und Gefässe und in der Glissonschen Kapsel teils zirkuläre, teils längs verlaufende Fasern zur Anschauung, jedoch sind auch feinste elastische Fasern besonders in den subkapsulären Gebieten in feineren, interstitiellen Zügen nachweisbar. Die Bielschowsky-Maresch-Methode zeigt, dass die Gitterfasern sowohl an Dicke wie an Zahl an Stellen stärkerer Bindegewebsentwicklung vermehrt sind. Dagegen nicht an jenen nodulären Herden saftiger Zellen, sondern dort ist eher eine Verminderung festzustellen. Das gewucherte Bindegewebe ist recht zellreich, besonders im periportalen Gewebe finden sich grosse Rundzellenansammlungen, hauptsächlich vom Typus der kleinen Lymphozyten. Aber auch zahlreiche Fibroblasten, mit Hämosiderin beladene Pobyblasten sind dort zu sehen, seltener Plasmazellen und gelapptkernige neutrophile Leukozyten, sehr selten vereinzelt liegende eosinophile Zellen. In den feineren Bindegewebssträngen kommen auch lymphozytäre Infiltrate vor, doch überwiegen hier im allgemeinen die fibroblastischen Zellen.

Der Umbau der Leber ist so stark, dass man oft nicht mit Sicherheit entscheiden kann, ob eine Pfortader oder Lebervene vorliegt, weil manchmal die Zentralvene sehr nahe an das periportale Bingedewebe herangerückt ist. Die sicher erkennbaren Pfortadern zeigen durchweg in ihrer Adventitia Rundzellen- und Fibroblastenanhäufungen, während Intima und Media meist unverändert sind. Erstere weist in seltenen Fällen geringfügige fibröse Verdickungen auf Das Lumen der Pfortaderäste ist frei (bis auf ganz wenige noch zu erwähnende Ausnahmen) Die intraacinösen Kapillaren sind im ganzen weit, doch kommen grosse lokale Unterschiede vor. Stellenweise findet man sie so ausserordentlich erweitert, so strotzend mit roten Blutkörperchen gefüllt, dass man nicht sagen kann, ob es sich hier um stärkste Stauung oder schon um eine Blutung handelt. Die Kapillaren liegen infolge der Atrophie der Leberzellen an vereinzelten Stellen so dicht, dass dort ein geradezu kavernomartiges Bild entsteht. In den Leberzellen sehen wir das bereits oben erwähnte feinkörnige, braune Pigment, das auch in Sternzellen vorkommt. Übrigens lässt sich Hämosiderin in jenen hyperämischen Gebieten ganz spärlich in Sternzellen nachweisen, während uns an anderen Präparaten stärkere zirkumskripte Sternzellen-Hämosiderosen auffallen. Untersucht man die Umgebung der hämorrhagisch-hyperämischen Gebiete, so stösst man gar nicht so selten auf einen durch Bindegewebe verschlossenen Ast der Lebervene (seltener der Pfortader). Die Zahl der Lebervenen erscheint im Vergleich zur Zahl der Pfortaderäste vermindert, vereinzelt bemerkt man auch an ersteren fibröse Intimaverdickungen. Schliesslich sei noch ein grösserer, längs geschnittener

Venenast (wahrscheinlich Lebervene) erwähnt. Er zeichnet sich durch seine auffallend starke Elastica aus, die Gefässlichtung ist durch ein fibroblastenreiches, junges Bindegewebe verschlossen, in dem sich allerdings bluthaltige, mit Endothel ausgekleidete Hohlräume befinden. Blutpigment ist hier nicht vorhanden. Arteria hepatica o. B. Mit der Levaditi-Methode wurde in einem Schnitt ein etwa 27μ langes, unregelmässig geschlängeltes, schwarzes Gebilde von der Dicke einer Spirochäte dargestellt.

Die Krankengeschichte des zweiten Falles sei, da sie wesentliche Punkte nicht berücksichtigt, nur auszugsweise angegeben:

H. T., Kaufmann, 36 Jahre alt, aufgenommen am 11. September 1914.

Anamnese: Patient war 10 Jahre lang in den Tropen, hat wiederholt Malaria, Dysenterie gehabt, Absinthtrinker. In den letzten 5 Jahren mehrmals etwa 4 Wochen dauernde Gelbsucht gehabt, grosse Mattigkeit, Schmerzen und Auftreibung rechts im Oberbauch.

Status: Starker Ikterus. Puls 80—100. Temperatur o. B. Grosse Schwäche. Cor: Dämpfung nach beiden Seiten verbreitert, systolisches Geräusch. Röntgenologisch: Aortenherz, breite Aorta. Lunge: Links vorn oben Dämpfung (?). Abdomen: Aufgetrieben, Leber handbreit den Rippenbogen überragend, scharfrandig. Milz? (Keine Angaben). Nervensystem: Patellar-, Achillesreflexe fehlen. Babinski, Oppenheim. —. Sensibilität an den Extremitäten herabgesetzt (!?). Urin: Eiweiss, Bilirubin, Urobilin +. Zucker, Diazo —. Sediment: Hyaline, granulierte Zylinder, zahlreiche Leukozyten, Epithelien. Blut: ? Keine Angaben. Wa. R. + (1kreuzig).

Klinische Diagnose: Hypertrophische Leberzirrhose, Myodegeneratio cordis (Polyneuritis alcoholica?).

Anatomische Diagnose: H. T., 36 Jahre, Kaufmann, seziert am 22. September 1914.

Allgemein-Satus: Obesitas. Icterus gravis. Ödeme der unteren Extremitäten und des Genitale. Narbe des Frenulum praeputii. Gefäss-System: Geringe Atherosklerose der Aorta. Hypertrophie des linken Ventikels. Respirationsorgane: Eitrige Bronchitis. Bronchopneumonien beider Unterlappen. Starke Hyperämie der Lungen. Lungenödem. Seröse Häute: Geringes Hydroperikard. Blutbereitende Organe: Weiche Hyperplasie und Cyanose der Milz. Hyperämie aller Eingeweide. (Polyzythämie?) Urogenital-Apparat: Hyperplasie der Nieren (Gewicht beider zusammen 600 g). Starker Ikterus. Hämorrhagien der Rinde. Digestions-Apparat: Glatte Atrophie des Zungengrundes. Chron. Gastritis. Diphtherische Colitis incipiens. Leber. Hyperplasie (2720 g), Fettinfiltration, Ikterus, interstitielle Hepatitis, Gallenwege o. B. Pankreas: Induration des Pankreas (?). Vereinzelte Fettgewebsnekrosen. Zentralnervensystem: Geringes Gehirn-Ödem. Endokrine Drüsen: o. B.

Protokoll des mikroskopischen Befundes.

1. Leber: Schon bei schwacher Vergrösserung bemerkt man, dass die normale Läppchenzeichnung der Leber zerstört ist. Die Präparate zeigen bei Lupenbetrachtung eine unregelmässige und verwaschene Felderung, die dadurch zustande kommt, dass gröbere, schwach gefärbte Bindegewebszüge dunkel gefärbte Parenchymgebiete umgeben. Diese Bindegewebszüge laufen unregelmässig strahlenförmig grösseren Zentren zu. Abgesehen von der gröberen Bindegewebswucherung sieht man überall, selbst dort, wo das Parenchym am besten erhalten ist, feinstes, zwischen den Leberzellbalken liegendes Bindegewebe. Die den grösseren Bindegewebszentren und -strängen benachbarten Leberzellbezirke sind verfettet, infolgedessen erscheinen erstere im Scharlachpräparat von roten Höfen umgeben.

Die Leberzellbalken sind durch das wuchernde Bindegewebe auseinandergedrängt und in mehr oder weniger dicht zusammenliegende plumpe Haufen von 1—12 Zellen geteilt. An wenigen Stellen ist aber noch ein netzförmig zusammenhängendes Balkenwerk vorhanden, ohne dass hier die perikapilläre Bindegewebswucherung die normale Struktur zerstört hätte. – Die Leberzellen erscheinen überall recht gross; jedenfalls sind sie auch in den am stärksten erkrankten Teilen nicht verkleinert.

Grosse Unterschiede weisen die einzelnen Leberzellen in ihrem feineren Bau auf. 1. Man sieht in wenig erkrankten Partien grosse kubische Zellen, deren feinkörniges oder feinwabiges Protoplasma sich lebhaft sowohl mit Eosin als auch Hämatoxylin färbt. Im Zelleib finden sich oft feintropfige Lipoide, herdförmig auch ein braungrünes, die Eisenreaktion nicht gebendes Pigment (Gallenpigment), das entweder in groben Körnern oder in Form verästelter Gebilde auftritt. Bei stärkerer Pigmentanhäufung sind die Leberzellen in ihrer Färbbarkeit geschädigt, grobwabig und stärker verfettet. Ferner sieht man in manchen Zellen helle Vakuolen, bei denen anscheinend die Wand schwache Scharlachfärbung angenommen hat. Die Zellkerne, die auch in der Zweizahl vorkommen, sind rundlich, ziemlich chromatinarm und enthalten fast alle einen grossen, mit Hämatoxylin intensiv gefärbten Nukleolus. 2. In den stärker veränderten Partien, namentlich um Herde ausgiebiger Bindegewebswucherung herum, liegen sehr grosse, stark verfettete Zellen. Ihre Form ist rundlich, mit zackigem ausgefransten Rand. Der Zelleib erscheint körnig oder schollig zerfallen oder auch sehr häufig durch 1—2 grosse Fettropfen ersetzt, die in dem in Kanada-Balsam eingebetteten Präparat als Lücken erscheinen. Die bröckligen Schollen wie auch die grossen Tropfen haben sich leuchtend rot mit Scharlach gefärbt, mit Hämatoxylin dagegen nur wenig und fleckig, mit Eosin etwas stärker. Die Nilblaufärbung lässt die meisten grossen Tropfen in einem tiefen Purpurton bis Violett erscheinen, (bei Nilblau-Orceinfärbung sind sie dagegen karminrot gefärbt). Ausserdem sieht man auch graue, krümelige, grössere Tropfenaggregate, welche in der Kälte im Polarisationsmikroskop diffus oder krümelig aufleuchten (bei gekreuzten Nikols). Beim Erwärmen verschwindet jede Doppelbrechung. Beim langsamen Abkühlen treten sowohl in der Peripherie der grauen Aggregate wie auch um viele kleinere dunkelviolette Tropfen eine doppelbrechende Hülle auf. Jetzt sieht man auch bei offnen Nikols, dass die dunkelvioletten Tropfen von einer grauen Hülle umgeben sind, die den nicht doppelbrechenden Tropfen fehlt. Auch die Kerne der verfetteten Zellen sind schwach gefärbt. 3. An anderen Stellen findet man kubische trübe Zellen mit geringfügiger, feintropfiger Verfettung, welche sich nur äusserst schlecht und diffus mit Hämatoxylin färben (der Kern kommt häufig nicht zur Darstellung). Diese Zellen, die nicht selten in ihrem Zelleib oder in ihrer Nachbarschaft Gallenpigment erkennen lassen, zeigen eine Lockerung ihres Verbandes; sie liegen jede für sich, „dissoziert".

Während man die intrazellulären Gallenkapillaren häufig durch ihre starke Füllung als wurstförmige Ausgüsse sieht, sind die interzellulären Gallenkapillaren meist leer, daher nicht dargestellt. Etwas häufiger erkennt man die als Gallenthromben oder Gallenzylinder bezeichneten Ausgüsse der Gallenkapillaren in kleineren oft geradezu zystisch erweiterten (z. T. neugebildeten) Gallengängen, ferner gallige Massen zwischen Leber- und Sternzellen, anscheinend in perikapillaren Lymphräumen. Die mittleren und grösseren Gallengänge sind nicht verändert, allerdings zeigen einige von ihnen eine vielleicht überhaupt noch an der Grenze des Normalen liegende Vermehrung der kollagenen Fasern und leichte Zellinfiltration. Überall, besonders im periportalen Bindegewebe sieht man mehr oder weniger reichliche Neubildung von Gallengängen. Es sind stark verzweigte und gekrümmte Zellstränge bzw. -Schläuche, (da sie häufig ein Lumen besitzen). Die Epithelien dieser Zellstränge

weisen ein klareres, basophileres Protoplasma auf als das der Leberzellen und enthalten ovale, gutgefärbte Kerne. Die Enden der Zellstränge dringen oft in dicken, kolbigen, infolge der Kleinheit ihrer Epithelien überaus kernreichen Zapfen zu den Leberzellen vor, so dass sie vielfach ein karzinomähnliches Bild darbieten. Die neugebildeten Gallengänge sind stets scharf von den Leberzellen zu unterscheiden, sichere Übergänge kommen nicht vor. Man kann beobachten, wie sie sich den Leberzellen anschmiegen, dieselben zangenförmig umgreifen oder umgekehrt von Leberzellen umschlossen werden.

Die Bindegewebsneubildung ist zwar ganz allgemein, aber sehr ungleichförmig. Sie geht von grösseren, insulären perivenösen Zentren aus und zwar sind die Lebervenen stärker als die Pfortaderäste beteiligt. Gröbere Faserzüge, welche diese perivenösen Inseln verbinden, bilden, ohne sich an die Acinusgrenzen zu halten, um mehr oder weniger grosse Parenchymgebiete unscharf begrenzte und unvollständig anuläre od. wenigstens kreisbogenförmige Umrahmungen. Dieser groben Bindegewebswucherung steht eine feine gegenüber, die als diffuses und gleichförmiges Geflecht das ganze Balkenwerk der Leberzellen durchsetzt und es auseinander drängt. Strahlenförmig läuft das feine Faserwerk auf die perivenösen Zentren zu, um sich im gleichen Masse zu verdicken, als es sich ihnen nähert. In den nach van Gieson gefärbten Präparaten erkennt man, dass die Inseln und grösseren Bindegewebsstrassen aus leuchtend roten, ziemlich groben kollagenen Fasern bestehen, und dass ebenso das intertrabekuläre Geflecht aus einem fuchsingefärbten Faserfilz gebildet wird. Selbst dort, wo die Leberzellen normal zu sein scheinen, findet man die Gitterfasern kollagen umgewandelt (Rosa-Färbung). Die Silberimprägnation nach Bielschowsky-Maresch zeigt die Gitterfasern in den stärker geschädigten Partien, besonders in den stark bindegewebsdurchwachsenen verfetteten Gebieten bedeutend vermehrt und verdickt, an weniger stark erkrankten Stellen lässt sich mit Sicherheit keine Veränderung feststellen. Das elastische Gewebe ist um grosse Gallengänge, Gefässe und in der Kapsel kräftig entwickelt, auch im intrabekulären Bindegewebe haben sich mit Elastica-Farbstoff feinste Fasern gefärbt. Das Bindegewebe ist recht zellreich in den perivenösen Gebieten und im Bereich der verfetteten Leberzellen. Man hat aber den Eindruck, dass gerade an den am schwersten veränderten Stellen der Zellgehalt abgenommen hat. Auch sieht man hier viele Zerfallsformen, einerseits hyperchromatische Kerne, Kernpyknose, Karyorhexis, andererseits besonders verwaschen gefärbte Kerne in schwachgefärbter Umgebung. An diesen Stellen liegen kaum gefärbte Trümmer vereinzelter Leberzellen, halb zerfallene, missgestaltete (s. o.) Leuko- und Lymphozyten, und nur wenige, ganz blasse Fibroblasten. In den weniger veränderten Gebieten finden sich vorwiegend gelappt-kernige Leukozyten, weniger Lymphozyten und Fibroblasten, selten Plasmazellen. In den intertrabekulären Interstitien werden alle Zellen spärlich, hier herrschen die Fibroblasten vor. — Hämosiderin wird ganz vereinzelt in den Zellinfiltraten, noch seltener in den Sternzellen gefunden.

Auch die Gefässe der Leber weisen schwere Veränderungen auf. Nach systematischer Zählung mehrer mit Hämatoxylin-Orcein gefärbter, aus verschiedenen Teilen des Organs entnommener Präparate wurde die Intima von 75 Pfortaderästen als normal, von 30 Pfortaderästen als erkrankt befunden. Von den Lebervenen waren nur 9 völlig normal, während 56 schwere Intimaveränderung zeigten. Bei 21 Gefässen war nicht zu entscheiden, ob Pfortader oder Lebervene vorlag, da infolge des starken Umbaues der Leber das Fehlen oder Vorhandensein von Arterie und Gallengängen nicht immer so deutlich hervortrat, um als entscheidendes Kriterium verwandt werden zu können. Jedoch mit Wahrscheinlichkeit sind diese Gefässe den Lebervenen zuzurechnen. Die grösseren Pfortaderäste (1 mm Lumen)

zeigen keine erheblichen Veränderungen der Intima, dagegen erscheint die Zahl der elastischen Fasern ihrer Wand vermehrt und die Gefässlichtung im Verhältnis zur Wanddicke erweitert. Bei den kleineren Pfortaderästen findet man neben diesen Veränderungen nicht selten fibröse Intimaverdickungen (26% aller Fälle). In einigen seltenen Fällen (3%) ist es zu völligem Verschluss des Gefässes gekommen. Eine viel schwerere Erkrankung sieht man an den Lebervenen, nur in 17% ist ihre Intima ganz normal in 28% hat eine Verdickung derselben zu einer mehr oder weniger hochgradigen Verengung der Gefässlichtung geführt. In 55% ist das Lumen völlig obliteriert. Die grösseren, 1 mm weiten Lebervenen sind allerdings bis auf eine Ausnahme nur in geringem Grade befallen. Ihre Lichtung ist sehr weit, ihre Elastica stark verdickt und die Intima weist ganz flache, fibröse Verdickungen auf. In den kleineren Lebervenen hat dagegen die Intimawucherung entweder zu einer Stenosierung oder zu einer völligen Obliteration geführt. Allerdings werden die verschlossenen Gefässe oft durch kleine blutführende Kapillaren rekanalisiert. Die obliterierten Lebervenen sind nur in den elasticagefärbten Präparaten deutlich als solche zu erkennen. Sie liegen in den mehr oder weniger zellreichen Bindegewebsinseln. Ihre starke Elastica ist oft zerrissen und zusammengeschnurrt, ja, an manchen Stellen ist sie fast völlig zu Grunde gegangen. Die der Elastica benachbarten Schichten sind nicht selten in ziemlich breite hyaline Bänder umgewandelt. Das die Lichtung ausfüllende, junge fibroblastenreiche Gewebe färbt sich nach van Gieson rot bis rotgelb. Die Leberarterien sind ausserordentlich weit, strotzend mit Blut gefüllt, ihre muskuläre Media und Elastica interna zu einem dünnen Ring ausgezogen. Die Kapillaren sind im allgemeinen sehr mässig mit Blut gefüllt, nur an ganz wenigen Stellen, meist in Pfortadernähe zeigen sie starke Stauungserscheinungen.

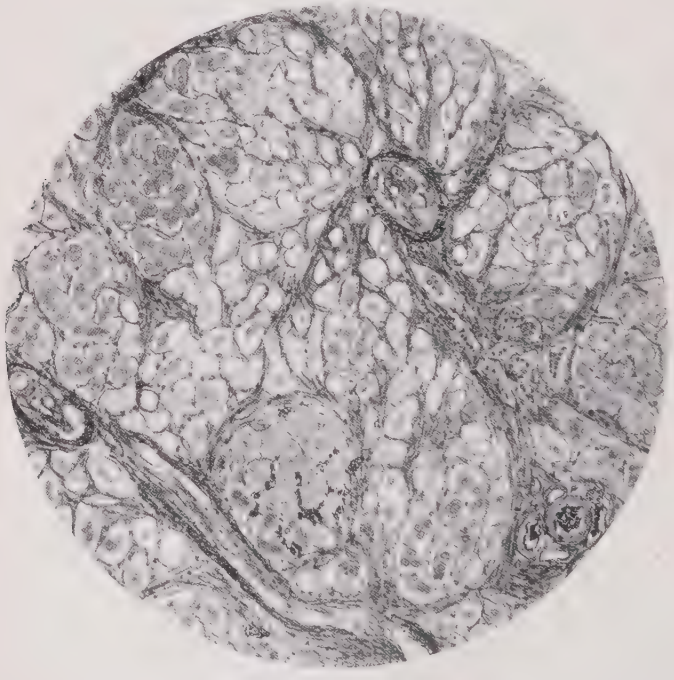

Abb. 2. Fall T. Leber. Weigert Elastica-Eisenhämatoxylin-v. Gieson. Die verfetteten Zellen erscheinen als Lücken. Man beachte zwei obliterierte Lebervenen. Die roten Blutkörperchen sind durch Eisenhämatoxylin schwarz gefärbt.

II. Milz: Die Milzfollikel sind der Zahl nach vermindert, die vorhandenen atrophisch. Die rote Pulpa zeigt die Merkmale ausgeprägter Stauung. Die Sinus sind strotzend mit Blut gefüllt, das Retikulum zusammengepresst und arm an Erythrozyten. Eine Fibroadenie ist nicht mit Sicherheit nachweisbar. Sehr auffällig sind eigentümliche Anhäufungen von 4—12 Lymphoblasten, seltener Lymphozyten in den Sinus. Bei Anstellung der Turnbull-Blau-Reaktion erscheint reichliches Eisenpigment, besonders peritrabekulär und um die Follikel herum, aber auch in der roten Pulpa. Gefässe, Trabekel o. B.

III. Pankreas: O. B., abgesehen von einer sehr geringen, feintropfigen Lipoidablagerung der Drüsenendstücke.

IV. Niere: Glomeruli o. B., allerdings liegen im Kapselraum dem parietalen Blatt oft glasige, geronnene Massen auf. Die gewundenen Harnkanälchen sind trübe, schlecht färbbar, ihre Epithelien vielfach gequollen und desquamiert. Durchweg sind die gewundenen Kanälchen stark erweitert, ihr Lumen ist von geronnenen, körnigen oder glasigen Massen erfüllt. Diese geronnenen Substanzen, wie auch Kanälchenepithelien, enthalten nicht selten Gallenfarbstoffkörnchen oder sind diffus ikterisch. Die geraden Kanälchen und Sammelröhren beherbergen ebenfalls häufig hyaline und mit Gallenpigment beladene Zylinder. Nierenarterien o. B. Nierenvenen ebenfalls, nur in einer Vena arciformis sieht man eine beetartige aus Fibroblasten und kollagenen Fasern gebildete Intimaverdickung. Das Lumen dieses Gefässes ist teilweise verschlossen durch lamellös geschichtete homogene Massen, zwischen denen verfettete Histiozyten und Leukozyten liegen. In der Marksubstanz sieht man häufig eine höchstgradige Verfettung der Endothelien von Blutkapillaren oder — was nicht immer zu entscheiden ist — der subendothelial liegenden Histiozyten. Hämosiderin kommt ganz selten in einzelnen Histiozyten des Nierenmarks vor. Eine Wucherung des interstitiellen Gewebes hat nirgends stattgefunden.

Befund der beiden Fälle.

Fassen wir die Befunde zusammen:

1. Im Casus J. handelt es sich abgesehen von geringfügigen Veränderungen an den Gefässen und Gallengängen um einen ganz typischen Fall von Hanotscher Krankheit, nämlich um eine ganz diffuse periportale und peritrabekuläre Zirrhose bzw. perizelluläre mit relativ guter Erhaltung der Leberzellen.

2. Anders bei T. Zwar ist auch hier das Bindegewebe periportal und intertrabekulär bzw. perizellulär gewuchert, doch sind hier die Leberzellen ziemlich erheblich verändert. Vor allem ungewöhnlich ist aber die schwere Erkrankung der Venen nicht nur der Leber vielleicht auch der Nieren.

Pathologische Anatomie der hypertrophischen Zirrhose.

Leber.

Makroskopischer Befund.

Betrachten wir systematisch die pathologische Anatomie der hypertrophischen Zirrhose! Von allen Autoren übereinstimmend wird als eine conditio sine qua non eine Vergrösserung der Leber und zwar eine meist beträchtliche, angegeben. Im längsten, frontalen Durchmesser ist die Ver-

grösserung relativ nicht so mächtig wie im Sagitaldurchmesser und im kraniokaudalen Durchmesser. Freyhan beschreibt einen Fall mit den Massen 32:35:11 (normal 26:15:8), der sicherlich noch längst nicht das Maximum des Dagewesenen darstellt. Im allgemeinen betrifft die Vergrösserung gleichmässig die ganze Leber. Quincke meint jedoch, dass häufig der linke Lappen hypertrophischer ist als der rechte. Auch in unserem Fall J. war der Sagittaldurchmesser beider Lappen gleich (23,0 cm) Zuweilen sieht man auch eine auffällige Hypertrophie des Lobus caudatus Spigeli (Chiari, Melchior). Den Längenmassen entsprechend ist natürlich das Gewicht der Leber hoch, es schwankt etwa zwischen 2200 –4500 g (etwa 1600 g normal), wie folgende Einzelbeispiele der Autoren zeigen mögen.

Hanot-Schachmann	3130 g
Gilbert-Garnier	2230 „
Ackermann	2600 „
Mester	3500 „
Kretz	3270 „
Tweedy	4660 „
Burckhardt	2430 „
	2960 „
	3090 „
	3720 „
Freyhan	3500 „
	3900 „
	4500 „
Benda-List	2720 „
	4000 „

Wenn Eberth mit einer Angabe von 1340 g hervortritt, so kann man schon aus diesem unternormalen Wert mit Sicherheit sagen, dass hier keine hypertrophische Zirrhose vorgelegen haben kann, und in der Tat handelt es sich auch um einen Fall biliärer Zirrhose.

Wodurch ist nun die Vergrösserung bedingt?

Auf diese Frage gibt fast jeder Untersucher eine andere Antwort.

1. Ackermann, Senator sind der Ansicht, dass sich die Lebervergrösserung einfach aus der Bindegewebsvermehrung erkläre, bei normal grossen, wohlerhaltenen, keinesfalls aber hypertrophischen Leberzellen.

2. Dagegen Aufrecht, Melchior, Fabris, Hanot-Schachmann lassen die Leberhypertrophie aus einer Hyperplasie und Hypertrophie der Leberzellen selbst entstehen, während die Bindegewebswucherung keine Rolle spielen soll.

3. Nach Simmonds ist die Vergrösserung der Leber die Folge einer hochgradigen Verfettung.

Ferner sind nach Simmonds, Kirikow die Grössenverhältnisse der Leber abhängig von dem Grade ihrer Blutfülle.

5. Schliesslich sei noch erwähnt, dass Hanot-Schachmann, Naunyn in einer Erweiterung der interlobulären Gallengänge und cholangitischen Prozessen einen wichtigen Faktor für die Volumenzunahme des Organs sehen.

Abgesehen von der letzten Anschauung, die wir aus noch zu erwähnenden Gründen ablehnen müssen, dürfen wir wohl von unserem Standpunkt zugeben, dass jeder der Autoren Recht hat. Wie so oft in der Medizin ist ein jeder — auch bei sehr kleinem Material — gar schnell mit verallgemeinernden Schlussfolgerungen bei der Hand. Unserer Auffassung nach, können all die verschiedenen aufgezählten Faktoren weniger für sich allein, als durch ihr Zusammenwirken die Lebervergrösserung bedingen.

So z. B. spielt im Falle T. sowohl die Vergrösserung der Leberzellen, die z. T. durch Verfettung verursacht ist, als auch die Bindegewebswucherung eine Rolle. Bei J. dagegen scheint die Ackermannsche Theorie zu Recht zu bestehen.

Eine andere Frage, nämlich, ob die Lebervergrösserung bis zum Tode progressiv fortschreitet oder ob final eine Schrumpfung des Organes eintritt, soll erst später beantwortet werden.

Die Konsistenz der Hanotschen Lebern ist sehr derb und elastisch.

Ihre Oberfläche wird entweder als ganz glatt geschildert (Fabris, Kretz, Folger, Rolleston-Wyard). Viel häufiger ist sie aber fein granuliert (Hanot-Schachmann, Tweedy, Ackermann, Freyhan, Goluboff, Eppinger; unsere Fälle); namentlich sollen nach Hanot-Schachmann eine chagrinlederartige Beschaffenheit ein besonders typischer Befund sein. Grobhöckeriges Aussehen lässt es stets zweifelhaft erscheinen, ob es sich um eine echte hypertrophische Zirrhose handelt, so in dem schon erwähnten Fall Eberths und in einem Falle Bambergers (Lues!).

Die Farbe der Leber wechselt sehr, meist ist sie ikterisch: gelblich, gelblichbraun, grünlichbraun, selbst tief serpentingrüne Töne wurden beobachtet (Kretz), doch kommen letztere Farbnuancen häufiger bei der biliären Zirrhose vor.

Mikroskopische Befunde.

Leberzellen. Nach Kenntnisnahme des makroskopischen Bildes gehen wir zur Sichtung der mikroskopischen Befunde über. In erster Linie interessiert uns das Verhalten des Parenchyms, der Leberzellen selbst.

1. Hanot, Hanot-Schachmann, Ackermann, Rosenstein, Heinecke, Mester, Quincke fanden die Leberzellen von normaler Grösse und Bauart.

2. Fälle mit atrophischen Zellen beschreiben Burckhardt, Freyhan, Markl und Ackermann (an anderen Stellen seiner Präparate).

3. Dagegen sahen hypertrophische Leberzellen Hanot-Schachmann, Aufrecht, Folger, Fabris, Melchior.

Immerhin stimmen alle genannten Forscher darin überein, dass abgesehen von Veränderungen der Grösse keine Zeichen von regressiven Metamorphosen, wie Nekrose, Verfettung an den Leberzellen zu bemerken sind. Schon Hanot fand diese Unversehrtheit der Leberzellen bei den sonstigen schweren Organveränderungen so auffallend, dass er sie als diagnostisches Merkmal verwertete. Hier muss man sich allerdings die Frage vorlegen, inwieweit ein Fettgehalt der Organe physiologisch ist. Was die Leber anbetrifft, so ist sicherlich ein geringer Lipoidgehalt durchaus normal, während man gerade das völlige Fehlen der Lipoide heute vielleicht eher für pathologisch erklären würde. Eine Minderheit von Forschern behauptet dagegen ein Vorkommen von groben Strukturveränderungen: Kretz spricht von nekrotischen Zellen mit unfärbbaren Kernen, wobei er die Möglichkeit zugibt, dass es sich hier auch um postmortale Veränderungen, bzw. Veränderungen infolge der Präparation handeln könnte, ebenso Burkhardt. Stadelmann, Goluboff und Jaccoud bezeichnen in ihren Fällen die Leberzellen als degeneriert. Aus ihrer Beschreibung geht nicht hervor, um was für eine Art von Degeneration es sich gehandelt hat, oder ob etwa eine Verfettung gemeint war.

Nur selten werden stärkere Verfettungen beschrieben (Hayem, Tweedy). Solche Fälle bilden schon Übergänge zu dem später zu erörternden Bild der sogenannten Cirrhose hypertrophique graisseuse. Der häufige Befund wohlerhaltener oder nur geringfügig geschädigter Leberzellen wurde von einigen Autoren (Ackermann, Eberth, Freyhan) so gedeutet, dass wenigstens, was die hypertrophische Zirrhose anbelangt, nicht die Leberzellen primär erkrankt sind, sondern das Bindegewebe, bzw. die Kapillaren der Leber. Diese Frage war bekanntlich schon auf dem Gebiet der atrophischen Zirrhose Gegenstand heftiger Kämpfe gewesen. Hier hatte sich die Anschauung der primären Parenchymerkrankung (Weigert, Aufrecht, Kretz) gegen die von Charcot vertretene, der primären Bindegewebsaffektion durchgesetzt. Später kam Roessle auf Grund seiner Arbeiten über die Kapillarveränderungen bei Leberzirrhosen (sowohl bei atrophischer, wie bei hypertrophischen Z.) zu einem vermittelnden Standpunkt. Roessle hält die Veränderungen des Bindegewebes, wie der Leberzellen für koordiniert und durch eine primäre Schädigung des Kapillarsystems bedingt. An den Leberzellen hat Roessle oft eine Dissoziation, d. h. einen Zerfall der Trabekel beobachtet.

In unserem Falle J. hat man den Eindruck, dass die geringfügigen Leberzellenveränderungen sekundär sind, denn je stärker das Bindegewebe gewuchert ist, umso atrophischer erscheinen die Leberzellen, Befunde, wie sie auch Aufrecht und Burckhardt erhoben haben. Aber natürlich auch hier kann der Zweifelnde einwenden, dass es sich um eine primäre Atrophie der

Leberzellen ohne weitere morphologische Kennzeichen handeln könne, der quasi eine Vakatwucherung des Bindegewebes gefolgt ist.

Im Falle T. finden wir regressive Veränderungen, die sich in einer mangelhaften Kernfärbung kundgeben (Kunstprodukt?), herdförmige Verfettung, ferner auch Stellen mit Dissoziation von Leberzellen, die allerdings fast immer an Gebiete stärkeren lokalen Ikterus gebunden zu sein scheint.

Neben den beschriebenen regressiven Veränderungen wurden bei den hypertrophischen Leberzirrhosen viel häufiger progressive Metamorphosen beobachtet (Aufrecht, Fabris, Melchior, Hanot-Schachmann). Diese hyperplastischen Prozesse sind vielleicht mit Recht als Reparations- bzw. Regenerationsbestrebungen des Leberparenchyms gedeutet worden. Aufrecht beschreibt als Ausdruck der Hypertrophie die überwiegende Häufigkeit der doppelkernigen Leberzellen. Prus sah zahlreiche Mitosen unter den Leberzellen, auch ein Zeichen beschleunigter Gewebsneubildung. Eine sorgfältige Untersuchung der hypertrophischen Zirrhose unter dem Gesichtswinkel der parenchymalen Regeneration verdanken wir Melchior. Dieser Autor fand, abgesehen von wenigen Partien, einen völligen Leberumbau im Sinne der kompensatorischen Regeneration. Der anatomische Aufbau dieser neugebildeten Teile lässt verschiedene unterscheidbare Typen erkennen. Die Bezirke alter Struktur gehen unter, und wenn in einem späten Stadium untersucht wird, findet man vermutlich keinen Rest des ursprünglichen Parenchyms. Der makroskopische Ausdruck der Regeneration ist die Hypertrophie des Organs, eine Anschauung, der auch Fabris beistimmt. Die Neubildung des Parenchyms geht zum Teil von dem alten Lebergewebe, zum Teil von den (neugebildeten) Gallengängen aus, für einen dritten Teil ist die Genese unklar. Schliesslich geht auch das neugebildete Parenchym unter. Fabris, der diesen Vorgang bei einem seiner Fälle beobachten konnte, bezeichnet ihn als regressive Phase der parenchymalen Hyperplasie mit darauffolgender Hyperplasie des Bindegewebes.

Kennzeichen der hyperplastisch-hypertrophischen Parenchymgebiete sind der Verlust der radiären Trabekelanordnung um die Zentralvene, welche überhaupt oft fehlt (Kretz). Ferner nach Herxheimer eine Verminderung der Gitterfasern bis zu ihrem völligen Verschwinden. All diese Befunde sehen wir auch in unserem Falle J. bestätigt: hier liegen vereinzelte kompensatorisch-hypertrophische Knoten in der etwas atrophischen Parenchymmasse, die diffus im Bindegewebe eingebettet ist.

Gallengänge. Deutlicher noch als an den Leberzellen zeigt sich das starke Regenerationsbestreben an den Gallengängen. Bei allen Zirrhosen liegen namentlich im periportalen Gewebe eigentümliche Zellstränge, welche die deutsche Literatur als „neugebildete Gallengänge", die französische als „pseudo-canalicules biliaires" bezeichnet. Diese Gebilde sollten nach Auffassung von Cornil, Charcot, Hanot bei der hypertrophischen Zirrhose ganz besonders zahlreich vertreten sein, so dass ihr massenhaftes

Vorkommen differentialdiagnostisch verwertet werden könnte. Mit wachsender Erfahrung haben die pathologischen Anatomen diese Angaben nicht bestätigen können. Hanot selbst hat in seiner Arbeit mit Schachmann seine frühere Ansicht aufgegeben, denn einerseits sind genug Fälle von hypertrophischer Zirrhose mit nur mässiger Gallengangsneubildung bekannt, während viele atrophische und biliäre Zirrhosen hochgradige Wucherung der Pseudocanalicules aufwiesen. Es handelt sich bei den sogenannten neugebildeten Gallenkanälchen um mehr oder weniger gewundene, oft netzförmig miteinander anastomosierende (angiomartige) Stränge, oder um Schläuche, wenn sie ein Lumen besitzen. Sie bestehen aus niedrigkubischen bis platten, sich nicht selten dachziegelartig deckenden Zellen. Bei der hypertrophischen Zirrhose weisen die „Pseudokanälchen" bisweilen galligen Schleim enthaltende zystische Erweiterungen ihres Lumens auf (Sabourin). Über die Histogenese der neugebildeten Gallengangkanälchen hat stets grosse Meinungsverschiedenheit geherrscht. Klebs, Brieger, Posner, Nathan, Aufrecht, Kiener-Kelsch halten sie für atrophische Leberzellen, eine Ansicht, der auch Benda nach mündlicher Mitteilung zuneigt. Brieger, Kiener, Kelsch, Benda konnten ihren Zusammenhang mit Leberzellen nachweisen.

Kelsch-Kiener schreiben: „L'inflammation comme un réactif physiologique paraît mettre en évidence l'élément tubulé constitutif de la glande méconnaissable à l'état normal." Auch Aufrecht hält sie für umgewandelte funktionslose Leberzellen. Seiner Meinung nach beweist die Tatsache, dass Ackermann diese Kanälchen von den Gallengängen aus injizieren konnte, noch nicht ihre Entstehung aus diesen. Vielmehr handelte es sich nur um eine Auflagerung der durch die Funktionslosigkeit in ihrer Gestalt veränderten Leberzellen auf strukturlose, präformierte Gallenkapillaren.

Auf Grund seiner Versuche über parenchymale Regeneration lässt auch Nathan die sogenannten Gallengänge aus den Leberzellen entstehen. Dieser Autor sah nach Einpflanzung von Netzstücken in das Lebergewebe die proliferierenden Leberzellen durch die Interstitien des festgefügten Bindegewebes hindurchwachsen, um im lockeren Bindegewebe wieder Lebergewebe zu bilden. Für diese Ansicht von Benda und anderer lässt sich vielleicht noch ein anderer Gesichtspunkt verwerten, und zwar gerade für solche Fälle, bei denen uns die Unterscheidung morphologisch ähnlicher Gebilde verschiedener Herkunft im Stiche lässt. Die Leberzellen sind zweifellos phylogenetisch älter als das Gallensystem. Bei unvollständiger Regeneration lässt der Organismus wieder archaische Strukturen in Erscheinung treten: nämlich das Lebergewebe. Das wäre also wieder die Auffassung von Kiener-Kelsch in modernem „biogenetischen" Gewande. Prüfen wir unsere Fälle, so müssen wir unumwunden zugeben, dass bei J. an den atrophischen Parenchymstellen nicht zu entscheiden ist, ob Leberzellstränge oder neugebildete Gallengänge vorliegen. Da ausserdem vielfach ein allmählicher Übergang in Leberzellen nachzuweisen ist, kann man wenigstens in diesem Fall die Aufrechtsche Auffassung nicht ohne

weiteres ablehnen: selbstverständlich ist aber auch die Möglichkeit denkbar, dass die wirklich neugebildeten Gallengänge Anschluss an Leberzellen gefunden haben und sich in ihrer Regenerationsbestrebung ihnen morphologisch anzugleichen suchen.

Zahlreicher sind die Autoren, welche die „pseudocanalicules" aus dem Gallengangssystem hervorgehen lassen. Sei es aus neu vorgebildeten Gallenkapillaren durch eine Metaplasie der Epithelien (Cornil, Charcot, Gombault) oder sei es durch Knospung und Sprossung aus den periportalen Gallengängen (Ranvier, Zenker, Ackermann, Friedlaender, Doenz). Cornil glaubt, dass die präformierten, nicht sichtbaren, „intraacinösen" Gallenkapillaren von den periportalen Gallenkanälen mit niedrig kubischem Epithel ausgekleidet würden. Charcot-Gombault lehnen die Ranviersche Knospentheorie ab, weil sie keinen Zusammenhang der neugebildeten Gallengänge mit den präexistenten Gallengängen feststellen konnten. Ackermann spricht sich auf Grund der Injizierbarkeit vom Ductus hepaticus ebenfalls für ihre Entstehung aus Gallengängen aus.

Doenz erhebt folgenden Befund: Ein Teil der Gallengänge steht mit den Leberzellen in Verbindung, entweder so, dass sie einfach auf Leberzellen auftreffen oder, dem Rand der Leberzellen folgend, diese umgreifen. Die Leberzelle ist von beiden Seiten zur Hälfte oder auch ganz umfasst, ebenso kann sie im Lumen des erweiterten Gallenganges liegen. Immer lassen sich die Leberzellen als solche, auch wenn sie atrophisch sind und degeneriert, von den Gallengangsepithelien unterscheiden. Übergänge beider Zellarten als Beweis der Umwandlung kommen nicht vor. Auf Grund dieser Beobachtung bestreitet Doenz die Beteiligung der Leberzellen an der Gallengangsneubildung, dieselbe sei vielmehr durch das Auswachsen präexistenter Gallengänge bedingt.

Wenn wir auch in dem Fall T. die Ranvier-Doenzsche Auffassung bestätigen können, so müssen wir doch zusammenfassend unseren Standpunkt dahin festlegen, dass die Genese der neugebildeten Gallengänge offenbar keine einheitliche ist.

Noch in anderer Hinsicht ist das Gallensystem bei hypertrophischer Zirrhose Gegenstand vieler Untersuchungen geworden. Hanot-Schachmann, Charcot-Gombault, Eberth, Heinecke, Goluboff behaupten nämlich, dass eine „angiocholite et periangiocholite" nicht nur in diagnostischer Beziehung für hypertrophische Zirrhose charakteristisch sei, sondern überhaupt den Ausgangspunkt der Erkrankung darstelle. Die genannten Untersucher fanden an den Gallengängen eine Desquamation der Epithelien, leukozytär-gallig-schleimige Massen im Lumen der Kanälchen und eine starke zelligfibröse Reaktion des umgebenden periportalen Gewebes. Jedoch konnten diese Beobachtungen nur in einer Minderzahl von Fällen Hanotscher Erkrankung gemacht werden, dazu

kommt noch, dass auch bei anderen Leberaffektionen cholangitischer und pylephlebitischer Genese solche Veränderungen gesehen wurden. So dürfen wir mit Kretz die Cholangitis und Pericholangitis bei der hypertrophischen Zirrhose nicht als typischen Befund ansprechen, sondern müssen sie als Komplikation bezeichnen. Allerdings meint Heinecke, dass in Fällen, in denen die Autoren den Ausgang des Prozesses von den Gallengängen nicht nachweisen konnten, die Erkrankung schon zu vorgeschritten war.

Bindegewebe. War schon das Verhalten der Gallengänge auf dem Gebiete der hypertrophischen Zirrhose eine Kardinalfrage, so ist doch stets das eigentliche Kernproblem die Bindegewebsproliferation gewesen. Greifen wir auf unsere einleitenden Ausführungen zurück!

Bei atrophischen Zirrhosen finden wir breite, periportale Bindegewebszüge, die oft eine „capsulo-annuläre" Anordnung um Parenchyminseln zeigen. Nach Charcots Ansicht sollte die Bindegewebswucherung die Läppchen durch „compression en masse" zerstören. Wenn das Bindegewebe im Zentrum der Acini angekommen ist, sind alle Zellen bereits zu Grunde gegangen, mit einem Wort, die Leberzellen gehen in gleichem Masse unter, wie das Bindegewebe proliferiert. Als besonders charakteristisch wurde für die Laennec-Zirrhose die Tatsache hingestellt, dass sich das Bindegewebe stets „interlobulär" = periportal hielt und nie in die Läppchen eindringt, es sollte ferner mit Vorliebe mehrere Acini also „multilobulär" umschliessen. So erklärte man sich den makroskopisch-granulären Bau der atrophischen Zirrhose. Heute wissen wir durch die Untersuchungen von Kretz, dass die makroskopisch sichtbaren Granula in den meisten Fällen gar nicht den durch Bindegewebe zusammengepressten Acini entsprechen. Vielmehr handelt es sich, wie man an dem Verhalten der Zentralvenen erkennen kann, um einen regenerativen Umbau des Parenchyms, der das periphere Abschmelzen der Leberzellen wettzumachen sucht, während das Bindegewebe vom „Nodulus portobiliaris" (Sabourin) nachwächst.

Zunächst wurde bei der hypertrophischen Zirrhose von den Autoren darauf der grösste Wert gelegt, dass die Bindegewebswucherung nicht nur „interacinös" wie bei der Laenneccschen Form, sondern auch hauptsächlich „intraacinös" sei. Nach Charcot sollte das Bindegewebe jedes Läppchen für sich „monolobulär" von der Peripherie zum Zentrum hin aufsplittern und zerstören. Wenn das Bindegewebe die Zentralvene erreicht hat, sind die Leberzellen zwar oft atrophisch, aber doch noch alle vorhanden. Diese Proliferation des Bindegewebes sollte von einem peripher im Läppchen gelegenen „insulären" Zentrum ausgehen.

Nun konnte aber Ackermann nachweisen, dass es 1. auch „monolobuläre" atrophische Zirrhosen gibt, 2. dass auch bei Laennec Zirrhosen eine „intralobuläre" Bindegewebswucherung vorkommt. Immerhin gibt auch Ackermann zu, dass im allgemeinen bei der atrophischen Zirrhose das

Parenchym scharf vom Bindegewebe abgesetzt ist, was bei der hypertrophischen Zirrhose nie der Fall zu sein pflegt. Bei Morbus Hanot haben wir vielmehr eine ganz diffuse, den Läppchenbau auslöschende Erkrankung vor uns. Während die meisten Forscher gefunden haben, dass die interstitielle Wucherung Trabekel von Trabekel, ja Zelle von Zelle trennt, beschreiben Hanot-Schachmann und Fabris Fälle mit wohlerhaltener Trabekelzeichnung; offenbar ist hier die Erkrankung in einem frühen Stadium zur autoptischen Beobachtung gelangt. Nachdem man unter dem Eindruck der Ackermannschen Arbeit erkannt hatte, dass der Wahlspruch „hic intra- dort interacinöse Bindegewebsneubildung" keine vollkommene Klärung in der Systematik der Zirrhosen bringen würde, empfahl Rosenstein einerseits die „capsulo-annuläre" Anordnung beim Morbus Laennec gegen die „insuläre" („insulär" im Sinne von Charcot s. o.) beim Morbus Hanot auszuwerten. Aber hier konnte wiederum Ackermann zeigen, dass auch beginnende atrophische Zirrhosen gar nicht so selten auch eine „insuläre" Verbreitung des Interstitiums aufweisen. Noch mehr an Wert verlor das Kriterium der Bindegewebsanordnung durch Fälle, deren klinischer Verlauf und makroskopisches Ansehen eine hypertrophische Zirrhose annehmen liessen, indes die mikroskopische Untersuchung eine der atrophischen Zirrhose entsprechende Struktur aufdeckte (Burckhardt). Schliesslich sei noch ausdrücklich auf eine Beobachtung Heineckes hingewiesen. Dieser Autor fand, dass in einer Hanotschen Leber annulär-extralobuläre, intralobuläre und selbst monozelluläre Partien regellos wechselten. So ist es verständlich, dass sich das Interesse von der Verbreitung des Bindegewebes abwandte, dessen Verhalten bei den verschiedenen Zirrhosen geringere Unterschiede aufwies, als man zuerst angenommen hatte. Seit der mehrfach zitierten Arbeit von Kretz erscheint die Ausbreitung des Bindegewebes bei den Zirrhosen in der Literatur lediglich als Funktion des Parenchymzustandes, der seinerseits wieder durch die Wechselwirkung von Degeneration und Regeneration bedingt ist. Wenn auch histologisch kein prinzipieller Unterschied in der Ausbreitung des Bindegewebes zwischen hyper- und atrophischer Zirrhose gefunden wurde, so bestehen doch im Schicksal der interstitiellen Wucherung beider Krankheiten erhebliche Differenzen. (Ackermann). Das zellreiche junge Bindegewebe einer frischen Laennec-Zirrhose geht später in ein zellarmes, grobfaseriges Gewebe über, das zu ausgesprochen schwieliger Schrumpfung neigen soll. Bei der hypertrophischen Zirrhose dagegen bleibt nach Ackermann die terminale Schrumpfung aus, das interstitielle Gewebe behält vielmehr seinen zellreichen, „elephantiastischen" Charakter bei. Ebenso lehnen Rosenstein, Aufrecht, Kretz eine finale Verkleinerung der Leber beim Morbus Hanot ab, während sie Hayem, Pitres und Fabris für möglich halten.

Vom Standpunkt der parenchymalen Regeneration vermag bei der atrophischen Zirrhose die einsetzende Reparation nicht die Parenchymverluste

auszugleichen und so die normale Organgrösse aufrechtzuhalten, während bei der hypertrophischen Zirrhose der Leberzelluntergang zu gering ist im Vergleich zum Wiederersatz. (Allerdings soll es schliesslich auch hier noch zu einer regressiven Phase kommen.) (Fabris.)

Obgleich das Bindegewebe bei Hanotscher Zirrhose nicht schrumpft, so nimmt doch sein Zellgehalt ab, allmählich werden die Fibroblasten verhältnismässig häufiger als Leuko- und Lymphozyten. Die von mehreren Untersuchern angegebene leukozytäre Infiltration, wie z. B. in unserem Fall T., spricht unserer Meinung nach entweder für einen akuteren Prozess oder für eine auf die chronische Hepatopathie aufgepfropfte, akute Komplikation. Irgendwelche ätiologische Schlüsse lassen sich aus dem Gehalt und der Art der Zellen des Bindegewebes nicht ziehen; ausser Riesen- und Mastzellen scheinen sämtliche in Granulationsgeweben vorkommende Zellen sich anzufinden.

Blutgefässe. Jetzt bleibt nur noch das Verhalten der Gefässe und ihre Beziehung zur Bindegewebswucherung zu schildern. Es wurde bereits erwähnt, dass bei atrophischer Zirrhose die Bindegewebsneubildung in der Regel im periportalen Gebiet beginnt (Charcot), bei der hypertrophischen Zirrhose nach Ackermann um die Leberkapillaren herum. Sabourin lässt bei atrophischer Zirrhose die interstitielle Proliferation nicht bloss von der Pfortader sondern auch von den Zentralvenen ausgehen und wählt daher die Bezeichnung „type biveneuse". Dass solche bivenösen Typen zuweilen auch bei sonst charakteristischen, hypertrophischen Zirrhosen gefunden werden (Gilbert-Garnier, vielleicht auch unser Fall T.) zeigt, wie fliessend die Übergänge zwischen den Leberzirrhosen sind.

Was die Veränderungen der Leberblutgefässe anbelangt, so sind solche bei Hanotscher Zirrhose viel seltener beobachtet als bei der Laennecschen Schrumpfleber, ja mehrere Autoren (Quincke, Ackermann) stellen ihr Vorkommen bei der hypertrophischen Zirrhose überhaupt in Abrede.

Kelsch-Kiener geben als typisch für die hypertrophische Zirrhose eine Endarteritis kleinerer Arteriae hepaticae an, Levy, Gilbert-Fournier leichte Intimaverdickungen der Leberarterien.

Häufiger liest man von Veränderungen der Pfortader und Lebervene, namentlich erstere weisen zuweilen endophlebitische Verdickungen auf, Hanot-Schachmann, Levy, in manchen Fällen sind kleinere Äste völlig bindegewebig obliteriert (Gilbert-Fournier, Levy, unsere beiden Fälle, besonders Fall T.). Die alte Frage, ob die Gefässveränderung Folge oder Ursache der Zirrhose ist, darf man in Anbetracht ihrer Seltenheit und Geringfügigkeit bei Hanotscher Zirrhose zu Gunsten der ersten Annahme entscheiden, (die Verhältnisse im Fall T. werden noch weiter unten besprochen).

Wohl zu beachten ist das Verhalten der Kapillaren. Während Ackermann auf Grund seiner Injektionspräparate die Kapillaren als erweitert

bezeichnete, fand Mester dieselben schlecht durchgängig und verengt, fibröse Verdickungen beschrieben Kretz und Roessle. Wie schon erwähnt, ist Roessle der Ansicht, dass die Kapillarveränderungen eine grosse Rolle in der Pathogenese der Leberzirrhose spielen. Die Schädigung der Kapillaren zeigt sich im Zerfall und der Desquamation ihrer Endothelien, sowie in perikapillären (toxischen) Ödemen. Die Endothelien werden im Überschuss gebildet und verwandeln sich später in Fibroblasten, so dass es zu einer Sklerosierung der Kapillaren kommt. Ausserdem treten zwischen der Kapillarenwand und den Leberzellen endothelartige Zellen auf, sogenannte pseudohämatogene Wanderzellen (Borst). Auch die Gitterfasern verdicken und vermehren sich und fallen einer kollagenen Umwandlung anheim. Auf diese Weise wird das ursprüngliche Ödem chronisch, es entsteht eine Art Elephantiasis.

Zugegeben, dass diese Roesslesche Erklärung sehr bestechend ist, so müssen wir uns doch vor Augen halten, dass die Arbeiten dieses Pathologen hauptsächlich auf die Pigmentzirrhose Bezug nehmen, deren Pathogenese wir nicht der der hypertrophischen Zirrhose gleichsetzen dürfen. — In vereinzelten Fällen wurden bei Hanotscher Zirrhose lokale teleangiektatische, kavernomartige Erweiterungen der strotzend mit Blut gefüllten Kapillaren beobachtet. (Mester, Rolleston-Wyard, unser Fall J.) Ob es sich hier um reine Stauungserscheinungen infolge von Gefässverschlüssen handelt, oder ob die durch die Cholämie bedingte hämorrhagische Diathese zu den Blutungen geführt hat, möchten wir nicht entscheiden.

Der Fall T. erfordert wegen der schweren Erkrankung namentlich der Lebervenen eine besondere Besprechung. Vor allem müssen wir hier die Literatur der äusserst seltenen Endophlebitis hepatica obliterans heranziehen. Es handelt sich um eine intra vitam nicht diagnostizierbare Erkrankung mit den Symptomen höchstgradigster Leberstauung. Bei der Sektion findet man eine Endophlebitis obliterans der grossen Lebervenen und beetartige Intimaverdickungen an ihrer Einmündungsstelle in die Vena cava inferior. Die kleineren Lebervenenzweige erleiden eine sekundäre Thrombose. Das Leberparenchym selbst zeigt die Merkmale ausgesprochener Stauung mit beginnender Induration, nicht selten mit Blutungen. Über die Natur des Prozesses gehen die Ansichten sehr auseinander, die meisten nehmen mit Chiari eine primäre Endophlebitis an, während Umbreit, Issel sich für eine primäre Thrombose mit Organisation aussprechen. Als Ätiologie wurde häufig ohne rechten Beweis Lues angenommen. (Hart, Lange, Eppinger, Chiari, Huebschmann, Meyer) ferner: kongenitale Missbildung: Gee, Peukert. Peritonitis bzw. Perihepatitis im Bett der Vena hepatica: Thran, Chiari, Frerichs, Hainski. Fetale interstitielle Hepatitis: Rosenblatt. Herzfehler: Umbreit, Issel. Mechanische Momente und Toxizität des Lebervenenblutes: Schmincke, Kretz.

Unser Fall ist von der typischen Endophlebitis hepatica völlig verschieden. Die Erkrankung beschränkt sich hier nur auf die kleineren und

mittleren Lebervenenäste und gerade die grösseren Lebervenen bzw. ihre Einmündungen in die Cava sind nicht befallen.

Dass hier die Endophlebitis Ursache der Zirrhose ist, kann man kaum annehmen, denn sonst müsste man ja auch in den anderen, viel typischeren und hochgradigeren Endophlebitisfällen zirrhotische Veränderungen finden, was, abgesehen von einer geringfügigen Stauungsinduration, nicht der Fall ist. Die alterativen Vorgänge im Leberparenchym, die entzündlichen des Interstitiums haben im Falle T. stärker als sonst bei Leberzirrhose zu einer Miterkrankung der Venen geführt: ob eine echte Endophlebitis oder eine Thrombose das Primäre war, ist schwer zu entscheiden: für erstere Möglichkeit spricht, dass a) keine frischen Thrombosen zu finden sind, b) in den bindegewebigen Obliterationen des Venenlumens kein Hämosiderin nachweisbar ist. Ebenso muss man die Frage offen lassen, ob die Phlebitis hier die Folge einer unspezifischen Entzündung ist, oder ob die Syphilis, für die hier einige, wenn auch unsichere, Anhaltspunkte bestehen, einen Anteil an der Erkrankung hat bzw. welchen. Dies Problem soll später noch einmal berührt werden.

Nach den Erfahrungen, die wir aus dem Fall T. gewonnen haben, kann man nur den Wunsch aussprechen, dass bei Leberzirrhosen noch mehr als bisher auf die Veränderungen der Gefässe geachtet wird, und dass namentlich auch die Sektionstechnik die Untersuchung der Gefässe berücksichtigt. Die Vena cava sollte zum mindesten in allen verdächtigen Fällen im Lebergebiet nachgesehen werden.

Anatomische Differentialdiagnose. Überblicken wir alles bisher Gesagte, so müssen wir eingestehen, dass das anatomische Bild der hypertrophischen Zirrhose keineswegs scharf umrissen ist. Um die Morphologie des Morbus Hanot noch etwas plastischer hervortreten zu lassen, müssen wir unseren Blick auf einige Nachbargebiete lenken.

I. Die biliäre Zirrhose ist mit der von Charcot-Gombault durch Choledochusunterbindung erzeugten identisch. Die Hauptunterschiede gegenüber der hypertrophischen Zirrhose sind folgende:

a) die biliäre Zirrhose führt höchstens im Beginn der Erkrankung zu einer Lebervergrösserung, später erfährt dieselbe eine sekundäre Schrumpfung (Kretz);

b) immer werden in den Gallengängen Konkremente oder andere, eine chronische Gallenstauung verursachende Schädigungen gefunden;

c) mikroskopisch vermisst man nie eine Cholangitis und Pericholangitis. Es gibt übrigens Autoren (Naunyn, Goluboff und andere), die sich gegen die von Kretz mit Recht befürwortete Abtrennung der biliären Zirrhose von der Hanotschen wenden;

d) die Bindegewebswucherung bei der biliären Zirrhose ist vorwiegend annulo-kapsulär.

II. In Zirrhose übergehende subchronische Leberatrophien (vgl. den Fall Clarke-Michell, der fälschlich als „hypertrophische biliäre Zirrhose" beschrieben wurde). Auch hier ist die Leber meist erheblich verkleinert, die Leberzellen sind viel stärker geschwunden und geschädigt als bei Hanotscher Zirrhose. Sehr blande, mit stärkerer Regeneration verlaufende Fälle können auch anatomisch der hypertrophischen Zirrhose sehr ähneln. Gerade die kindlichen und jugendlichen degenerativen Leberschädigungen gehen zuweilen bei Ausheilung in Zirrhosen mit grosser Regenerationstendenz über. Es darf allerdings nicht verschwiegen werden, dass der Charakter dieser Fälle vielfach vom Typus Hanot abweicht und mehr an grobknotige „adenomatöse" Leberhyperplasien erinnert.

III. Cirrhose hypertrophique graisseuse. Wenn ein Patient mit gewöhnlicher, vielleicht noch latenter Leberzirrhose eine Sepsis, eine frische Aussaat von Tuberkulose oder irgendeine andere fieberhafte Infektionskrankheit bekommt, tritt ein starker Ikterus auf, der vorher fehlte bzw. geringfügig war, Leber und Milz vergrössern sich mächtig. Sind somit für den Kliniker die Symptome der Hanotschen Zirrhose vorgetäuscht, so findet der Anatom die Leber im höchsten Grade verfettet mit beginnender, meist periportaler Zirrhose vom Typus Laennec. So stellt sich Eppinger die Pathogenese der Steatozirrhosen vor. Nach den experimentellen Arbeiten von Chalatow müssen wir jedoch annehmen, dass nicht die Zirrhose der primäre Prozess ist, auf dem sich noch eine Verfettung gleichsam aufpfropft, sondern ganz im Gegenteil die zirrhotischen Vorgänge Folgen der Verfettung sind. Chalatow meint, dass die anisotropen Sphärokristalle der Lipoide geradezu einen Fremdkörperreiz setzen, der zu Bindegewebsbildung führt. Weiter sah er in seinen Versuchen zahlreiche „neugebildete Gallengänge" und aus diesen hervorgehende junge Leberzellen. Da nun bei hypertrophischen Zirrhosen die Verfettung fehlt oder nur geringfügig ist, kann sie dort im Gegensatz zu Chalatows experimentellen Leberzirrhosen unmöglich die Bindegewebswucherung erzeugen. Findet man also eine Zirrhose mit starker Verfettung, so wäre, wenn man die Chalatowsche Anschauung annimmt, ein Vorliegen einer Hanotschen Zirrhose unwahrscheinlich. Die Ergebnisse Chalatows sind jedenfalls sehr interessant, doch lassen sich unserer Meinung nach die Resultate von Tierexperimenten mit so eingeengten Versuchsbedingungen, wie die von Chalatow, nur mit grösster Vorsicht und kritischer Beurteilung auf die menschliche Pathologie übertragen. Was Eppingers Ansicht anbetrifft, so halten wir sie für eine klinische Konstruktion, die den anatomischen Tatsachen nicht genügend Rechnung trägt, immerhin ist sie theoretisch möglich. Gibt man einmal die Möglichkeit der Eppingerschen Meinung zu, so kann natürlich auch ein an hypertrophischer Zirrhose Erkrankter sich eine fieberhafte Affektion zuziehen, die zur Ausbildung einer Fettleber führt, deshalb kann man die Steatose als solche gegen die gewöhnliche Laenneczirrhose nicht differential-diagnostisch verwerten.

Benda betont stets, dass die sogenannten Steatozirrhosen wahrscheinlich Frühfälle von Laennecschen Zirrhosen darstellen, also eine Anschauung, die den Resultaten von Chalatow entspricht. In der Sammlung des Pathologischen Instituts des Krankenhauses Moabit befinden sich mehrere Fälle von sogenannten hypertrophischen Fettlebern, bei denen sowohl makroskopisch sich Schrumpfungsherde feststellen lassen, wie auch mikroskopisch beginnende interstitielle Wucherung.

IV. Gegen die atrophische Zirrhose (Laennec) ist zwar in fortgeschrittenen Fällen die Abgrenzung sehr leicht schwierig, oft unmöglich dagegen bei den vielen Misch- und Übergangsformen (Dieulafoy, Steinmetz, Kelsch, Wannebroecq). Im Einzelfall ist gar nicht zu entscheiden, ob eine Kombination der hypertrophischen mit der atrophischen Form vorliegt, oder ob es sich um eine Übergangsform handelt. Vor allem müssen wir die Beziehung der Hanotschen Zirrhose zu dem sogenannten „hypertrophischen Stadium" der Laennecschen Zirrhose besprechen. Während Rosenstein, Todd sich dafür einsetzen, dass bei der Granularatrophie dieselbe von Anfang an atrophisch sei, geben Hanot-Schachmann, Burkhardt, Becquerel, Naegeli, Freyhan ein initiales, hypertrophisches Stadium an, dem eine sekundäre Schrumpfung folgen soll. (Stricker, Traube, Freyhan, Mesnet.) Nach Litten, Mangelsdorff soll die hypertrophische Zirrhose mit dem „hypertrophischen Vorstadium" der Laennecschen Zirrhose identisch sein. Anatomisch kann das makroskopische Verhalten einer Laennecleber im Stadium I mit einer Hanotschen Leber übereinstimmen, (Burkhardt) wenn auch im allgemeinen die Vergrösserung beim Typus Laennec nicht sehr hochgradig zu sein pflegt. Das Mikroskop jedoch enthüllt uns im ersten Fall eine zellreiche, periportale Bindegewebsproliferation, während das Läppcheninnere meist noch frei ist. Falls dieser Unterschied nicht deutlich ist, spricht stärkere Parenchymveränderung, verbunden mit granulärer Organstruktur eher für Typus Laennec gegen den mehr diffus erkrankten Hanotschen Typ. Klinisch ist die Differenzierung in den meisten Fällen erst durch den Verlauf möglich.

V. Bei der Pigment-Zirrhose ist die Leber ebenfalls stark vergrössert. Histologisch ist sie wohl meist nach dem Laennecschen, seltener nach dem Hanotschen Typus gebaut. Selbstverständlich schützt die intensive Pigmentierung der Leber verbunden mit Hämochromatose und Zirrhose anderer Organe vor jeder Verwechslung. Ohne weiter auf die Frage Hämochromatose einzugehen, sei noch erwähnt, dass Kretz bei Leberzirrhosen verschiedener Art in 50% Hämosiderinablagerung fand, Simmonds sogar in 89% bei Männern, in 32% bei Frauen. Roessle glaubt, dass die gleiche Noxe Pigmentierung und Zirrhose bedinge. Er meint, dass jede unpigmentierte Zirrhose in eine pigmentierte übergehen könnte. Übrigens rührt die gelbe Färbung der zirrhotischen Lebern, wegen der überhaupt der Name Zirrhose gewählt wurde, von der Hämosiderinpigmentierung her und nicht, wie man früher glaubte, von einem Ikterus. (Mündliche Mitteilung von Benda).

Über hypertrophische Zirrhosen bei Malaria, Lues und Tuberkulose werden wir bei der Besprechung der Ätiologie berichten müssen.

Nachdem wir so differential-diagnostische Kenntnisse gesammelt haben, dürfen wir wohl an eine anatomatische Einteilung der Leberzirrhosen herangehen.

Mangelsdorf, Litten, Birch-Hirschfeld, Simmonds, Jürgensen, Kuessner, Freyhan, Stadelmann, Eppinger halten wenigstens vom pathologisch-anatomischen bzw. histologischen Standpunkt es für undurchführbar, atrophische und hypertrophische Zirrhose zu trennen. Diesen Unitariern gegenüber stehen die morphologischen Dualisten: Todd, Ollivier, Thierfelder, Hanot, Charcot, Ackermann, Chauffard, Aufrecht u. a. m.

Senator unterscheidet:

I. Portale Granularatrophie (Laennec).
   a) Mit anfänglicher Hypertrophie (später Schrumpfung),
   b) mit Ikterus (evtl. Komplikation).

II. Biliäre Zirrhose durch Gallenstauung:
   a) mit Milztumor,
   b) ohne Milztumor.

III. Echter Hanot.

Surre gibt 8 Formen an: (zit.)

1. Sclérose atrophique (Laennec),
2. Forme anormale de la sclérose atrophique,
3. Sclérose hypertrophique avec ictère (Hanot),
4. Sclérose hypertrophique sans ictère,
5. Sclérose atrophique mixte,
6. Sclérose hypertrophique mixte,
7. Sclérose cardiaque,
8. Sclérose syphilitique.

Ein z. Teil ätiologisches Schema, das nur für hypertrophische Zirrhosen gilt, stammt vom Dualisten Chauffard.

1. Maladie de Hanot: Cirrhose hypertrophique avec ictère.
2. Cirrhose hypertrophique paludienne.
3. Cirrhose pigmentée avec diabète sucré
4. Cirrhose syphilitique hypertrophique.
5. Cirrhose hypertrophique graisseuse,
6. Cirrhose tuberculeuse,
7. Cirrhose cardiaque.

Es wäre nun unser eigener Standpunkt klarzulegen: Die im allgemeinen rationellste Einteilung, nämlich nach ätiologischen Gesichtspunkten, ist leider z. Zt. unmöglich, da die nosologischen Faktoren grössten Teils noch unbekannt sind. Immerhin wollen wir die Zirrhosen schon abtrennen, deren kausale Pathogenese geklärt ist. (Die Ätiologie sei durch das Wörtchen „ex" gezeichnet.)

I. Cirrhosis ex venostase (Cirrhose cardiaque).
II. Cirrhosis ex cholostase (Cirrhosis biliaris).
III. Cirrhosis ex lue.

Über die ätiologische Rolle der Malaria und Tuberkulose weiss man noch zu wenig, um sie in diese Einteilung aufnehmen zu können.

Für alle übrigen Zirrhosen, deren Krankheitsursache unbekannt ist, wählen wir zweckmässig eine rein deskriptiv-anatomische Bezeichnung (in Analogie zu den Endokarditiden).

IV. 1. Cirrhosis atrophica granularis (Laennec II)
2. Cirhosis atrophica diffusa (Type mixte),
3. Cirrhosis hypertrophica granularis (Type mixte bzw. Laennec I),
4. Cirrhosis hypertrophica diffusa (Hanot),
5. Cirrhosis haemochromatosa.

Diese Einteilung befriedigt nicht, auch dann nicht, wenn man sie unter Berücksichtigung der Histologie verfeinern und erweitern würde. Je mehr Zirrhoseformen wir konstruieren, desto verwischter und geringer würden die Unterschiede zwischen den einzelnen Typen werden. Auch der anatomische Prototyp der Hanotschen hypertrophischen Zirrhose (Fall J.) ist nur eine von vielen Möglichkeiten. Wenn bei jeder Hanotschen Erkrankung die Leber solch ein Bild aufweisen würde wie im Falle J., so wäre das anatomische Bild klar. Leider trifft dies nicht zu. Wie ausserordentlich selten ein Befund wie casus J. ist, geht aus der Tatsache hervor, dass unter etwa 35000 Sektionen, die Benda gemacht hat, dieser Fall vereinzelt dasteht. Der anatomische Begriff der Hanotschen Erkrankung deckt sich keineswegs mit dem klinischen, unter vielen Fällen mit klassischem klinischem Symptomkomplex findet der Pathologe nur selten eine dem Ideal entsprechende Leber. Wenn wir uns noch vor Augen führen, dass Kretz, Greco, Roessle keinen prinzipiellen Unterschied zwischen den einzelnen Leberzirrhosearten feststellen konnten, so dürfen wir unseren Standpunkt in folgenden Sätzen festlegen, wie ihn in ähnlicher Weise auch Freyhan und Eppinger vertreten.

Aus dem anatomischen Verhalten der Leber allein kann man im allgemeinen die Diagnose der Hanotschen Erkrankung nicht sicher stellen. Weder die makroskopischen noch die mikroskopischen Leberbefunde ermöglichen in jedem Fall die von älteren Autoren befürwortete scharfe Trennung der einzelnen Zirrhoseformen, eine Ausnahme hiervon bilden nur jene nach Durchsicht der Literatur überaus seltenen „reinen Fälle". Fasst man jedoch das ganze anatomische und klinische Bild der Hanotschen Krankheit zusammen, so ist ihre Sonderstellung innerhalb des Gebietes der verschiedenen Zirrhosen nicht unberechtigt.

Milz: Die Arbeiten über die Pigmentzirrhose haben uns gelehrt, dass diese als Allgemeinerkrankung aufzufassen ist. Im Brennpunkt des Interesses

standen bei ihr naturgemäss die hämatopoetischen Organe. Später begann man auch bei anderen Zirrhoseformen nach Veränderungen des blutbildenden Apparates bzw. sonstiger Organe zu suchen. Betrachten wir zunächst die Veränderungen der Milz.

Makroskopischer Befund: In den meisten Fällen von hypertrophischer Zirrhose wird die Milz erheblich vergrössert gefunden. Klinisch nachweisbare Milztumoren bestehen in etwa 80% aller Fälle (Naunyn, Oppolzer, Klopstock). Bei Hanotscher Zirrhose ist die Milzvergrösserung im allgemeinen viel beträchtlicher als bei der Laennecschen Zirrhose, ein Zeichen von beinahe diagnostischem Wert. Als Gewicht geben an:

Hanot-Schachmann . . .	1000 g
Tweedy	620 g
Bamberger	800 g
Gilbert-Garnier	320 g
Rolleston-Wyard	350 g
Kaufmann	600 g
Eppinger	920 g.

Die Konsistenz wird meist als schlaff beschrieben, seltener als derb. Die Kapsel ist vielfach gerunzelt. Die Farbe ist rot bis braunrot, Freyhan hat in einem Fall eine schokoladenfarbige Tönung beobachtet.

Mikroskopischer Befund: Mikroskopisch findet Burkhardt Stauungserscheinungen, Kirikow eine diffuse Splenitis, Rolleston-Wyard sprechen von einer „Fibrosis", Markl von einer „hochgradigen Entwicklung des Stromas". Mit diesen kümmerlichen Angaben ist die ältere Literatur nahezu erschöpft.

Ehe wir uns mit den Aufgaben neuerer Autoren beschäftigen, soll noch die Frage aufgeworfen werden, in welcher Beziehung der Milztumor zur Leberzirrhose steht. In seinem Buche über die hepatolienalen Erkrankungen gibt uns Eppinger auf diesem Gebiet eine ausgezeichnete Übersicht, deshalb seien seine Ausführungen als Exzerpt hier wiedergegeben.

Leberzirrhose und Milztumor. Die meisten Autoren fassen den Leberprozess als primären Vorgang auf. Als Ursache für den Milztumor wird von vielen eine Pfortaderstauung angegeben (z. B. Burkhardt). Dagegen spricht, dass gerade bei Laennecscher Zirrhose mit Portalstauung die Milz vielfach klein ist, während sie bei Hanotscher Zirrhose ohne Portalstauung oft sehr gross gefunden wird. Ausserdem ist der Milztumor schon nachweisbar, bevor sich überhaupt irgendeine Stauung zeigt (Senator, Oestreich).

Dieser mechanischen Theorie steht die toxische (infektiöse) gegenüber. Oestreich lässt den Milztumor auf „irritative Reize" hin entstehen, die auch gleichzeitig die Lebererkrankungen bedingen (Senator). Zuerst soll die Milz eine zellige Pulpahyperplasie

aufweisen, die sich allmählich in eine fibröse Phase umwandelt, schliesslich kann sogar Pulpaatrophie eintreten. Rosin spricht von einer sympathischen Elephantiasis der Milz.

Weber schliesst aus der Tatsache, dass gerade die grössten Milztumoren mit schwerstem Ikterus bei hypertrophischer Zirrhose beobachtet werden, dass der Milztumor durch eine toxische Substanz verursacht wird, die normalerweise in der Galle ausgeschieden würde. Einen ähnlichen Gedankengang hat auch Strümpell, der die chronische Cholämie für den Milztumor verantwortlich macht.

Hartwich betont scharf die primäre Erkrankung der Leber; er glaubt, dass die vergrösserte Milz gewissermassen kompensatorisch für die trotz ihrer Hyperplasie funktionsuntüchtige Leber eintrete, während in dem Stadium der kompensierten Leberschädigung (alte Laenneczirrhose) die Milz klein sei.

Thierfelder, Bleichröder, Herrmann bezeichnen die Milz als das primär erkrankte Organ. Auch Leichtenstern spricht von einer präzirrhotischen Milzschwellung, Boix fand den Milztumor als Frühsymptom der hypertrophischen Zirrhose. Herrmann steht gerade auf dem entgegengesetzten Standpunkt wie Hartwich. Die Noxe soll die Milz so stark beanspruchen, dass sie allein der Schädigung nicht Herr wird, daher die kompensatorische Mitbeteiligung der Leber. Bleichröder will die Leberzirrhosen als Allgemeinerkrankung mit vorwiegender Beteiligung der blutbildenden Organe ansehen. Er fand besonders dunkle Duodenalgalle (wie bei Toluylendiaminvergiftung), rotes Knochenmark und den Blutkrankheiten ähnliche Milzveränderungen. Primär erkrankt sei nicht die Leber, sondern das Pfortaderquellgebiet. Dagegen wendet Hartwich ein, dass bei Leukämie und Pseudoleukämie häufiger zirrhotische Leberveränderungen vorkommen müssten, wenn die hypertrophische Zirrhose den Blutkrankheiten verwandt wäre.

Viel wertvoller als diese vagen Spekulationen sind die histologischen Arbeiten des Franzosen Gauckler. Er schildert die „réaction macrophagique" der Milz, unter Berücksichtigung der hämolytischen Funktion dieses Organes.

Gauckler beschreibt:

1. Die „Sclérose atrophique", z. B. die Greisenmilz, charakterisiert durch Pulpa- und Follikelschwund und durch eine von den Trabekeln ausgehende Fibrose.

2. „Sclérose hypertrophique pulpaire." Sie besteht in einer starken Vermehrung der „macrophages plasmoidales" = Vermehrung des Retikulums; dieses wandelt sich in junges zelliges Bindegewebe um, welches später Fasern bildet. Die Sclérose hypertrophique pulpaire ist nun der Typus der Zirrhosemilz, und zwar ohne prinzipiellen Unterschied

bei den einzelnen Zirrhoseformen. Aus der Tatsache, dass die experimentelle Toluylendiaminvergiftung die gleiche Veränderung verursacht wie die Zirrhose, und dass beim Aussetzen der Vergiftung die „makrophagische Reaktion" zurückgeht, schloss Gauckler, dass die „sclérose hypertrophique pulpaire" das Ergebnis einer chronischen intrasplenischen Hämolyse sei. Bei der Leberzirrhose soll diese Hämolyse auf einer Blutveränderung, infolge Leberschädigung beruhen, andererseits soll auch die erhöhte Hämolyse Störungen der Gallenbildung hervorrufen und so zirrhotische Prozesse auslösen; das wäre also wieder die Strümpell-Webersche Theorie.

Eppinger hält den Begriff der Sclérose hypertrophique pulpaire mit dem der Fibroadenie identisch. Er wendet gegen die Gaucklersche Schlussfolgerung ein, dass z. B. bei hämolytischem Ikterus trotz hochgradigen Erythrozytenunterganges nie eine Fibroadenie gefunden würde, aus diesem Grunde könne die Fibroadenie nicht durch die Hämolyse bedingt sein. Seiner Meinung nach lässt dieselbe Schädlichkeit gleichzeitig Leber und Milz erkranken (vgl. Senator).

Hören wir nun, welche Milzbefunde Eppinger an seinen Fällen erhoben hat (es handelt sich dabei meist um Operationsmaterial).

Makroskopisch war in einem Fall die Milz derb, hellrot ohne Follikelzeichnung.

Mikroskopisch fand man übereinstimmend in allen Fällen, dass die blutreiche Pulpa durch ein eigentümliches Netzwerk ersetzt war. Die Sinus machten infolge ihrer auffällig hohen und dicht stehenden Endothelien einen drüsenähnlichen Eindruck, mit anderen Worten, ein Bild, das sehr an die Bantische Fibroadenie erinnerte, hier allerdings ohne Follikelbeteiligung, weitere konstante Befunde waren: Vermehrung der kleinsten Gefässe, geringfügige endarteritische Veränderungen, Blutungen in die Trabekel (Gefässeinrisse auf Serienschnitten) und kräftige Eisenreaktion namentlich um Gefässe und Blutungen, aber auch in einigen Stabzellen und Retikulumfasern. Diese zweite Gruppe von Veränderungen entspricht durchaus denen bei hämolytischem Ikterus. Blutungen bei Operationsmaterial sind keine Seltenheit, deshalb sind die diesbezüglichen Befunde Eppingers mit Vorsicht aufzunehmen. Selbst bei zartestem Operieren wird die Milz gezerrt und gequetscht, noch dazu, wenn wie gerade bei der hypertrophischen Zirrhose oft perisplenitische Verwachsungen bestehen. Auch die Art der Gefässunterbindung ist nicht ohne Belang. Immerhin spricht das Vorkommen von Hämosiderin in den Blutungsherden gegen ein artefizielles operatives Entstehen.

Also zusammengefasst bestehen nach Eppinger die Milzveränderung bei hypertrophischen Zirrhosen in typischer Fibroadenie der roten Pulpa (Banti) und Blutungen aus zerrissenen Gefässen (hämolytischer Ikterus). In unserem Falle T. konnte der Befund nicht bestätigt werden.

Es ist verständlich, dass auch anatomisch manchmal eine Abgrenzung der hypertrophischen Zirrhose vom Morbus Banti und anderen splenomegalen Zirrhosen schwer durchführbar ist. Eppinger schlägt daher vor, von splenomegalen Zirrhosen mit oder ohne Ikterus zu sprechen. Andererseits sind Übergänge splenomegaler Zirrhosen zum hämolytischen Ikterus mit schwerer perniziosaähnlicher Anämie beschrieben worden (s. u.).

Das **Knochenmark** kann eben bis zur Grenze seiner Leistungsfähigkeit durch die Giftstoffe gebracht werden, welche die Zirrhose verursachen. Wie Bleichroeder konnte auch Eppinger in einem sezierten Fall rotes Knochenmark feststellen, leider liegen keine näheren histologischen Angaben vor.

Schon die älteren Kliniker haben das **Blut** bei Hanotscher Krankheit untersucht. Meist ist eine deutliche sekundäre Anämie vorhanden, bei einem Vorkommen von 2–4 Millionen Erythrozyten pro mm^3. Bauer beschreibt einen Fall mit einer hyperchromen (Perniciosa-) Anämie: E = 2,4 Millionen Sahli = 58%.

Die Resistenz der roten Blutkörperchen gegen anisotonische NaCl-Lösungen ist nicht verändert.

Die weissen Blutkörperchen sind im ganzen häufig vermehrt bei Neutrophilie (im Fall Bauer dagegen Lymphozytose). Ob die Leukozytose durch die Erkrankung selbst oder durch Komplikationen verursacht wird, ist schwer zu sagen.

Beachtung verdient auch das Verhalten der Blutplättchen; im Fall Bauer, der eine schwere hämorrhagische Diathese aufwies, betrug ihre Zahl 1100000, also erhebliche Vermehrung. Dagegen beschreibt Eppinger einen Fall, bei dem die Plättchen im peripheren Blut kaum nachweisbar waren, wohl aber in der Milz. Deshalb bezieht er die Thrombopenie hier weniger auf eine Knochenmarkinsuffizienz als auf eine vermehrte Zerstörung der Blutplättchen. Wenn auch nicht jede cholämische Blutung durch Thrombopenie veranlasst wird, so glaubt Eppinger doch, dass in diesem erwähnten Fall die Thrombopenie nicht ohne Einfluss auf die hämorrhagische Diathese gewesen ist.

Ikterus bei hypertrophischer Zirrhose. Nachdem wir die anatomischen Beziehungen der Hanotschen Leberzirrhose zum sogenannten hämolytischen Ikterus besprochen haben, liegt es nahe, die Ikterusfrage bei der hypertrophischen Zirrhose aufzurollen.

Der Ikterus tritt bei der hypertrophischen Zirrhose sehr früh und schwer auf, nicht selten ist er überhaupt das erste Krankheitszeichen. Mangelsdorff fand bei 49 Fällen Hanotscher Krankheit 38 davon mit schwerem Ikterus (77%), wobei allerdings nur in 10 Fällen die Gallengänge untersucht und frei befunden wurden. Howard hält den Ikterus bei atrophischer und hypertrophischer Zirrhose für gleich häufig (ca. 70%). Fagge gibt eine Beobachtung von 130 Zirrhosen an (nicht gesagt, welcher Art), davon waren 45 ikterisch

(35 leicht, 10 schwer und bei diesen schwereren Fällen war die Leber „voluminös").

Nach dem Studium der Literatur bekommt man jedenfalls den Eindruck, dass der Ikterus bei hypertrophischer Zirrhose viel häufiger und schwerer ist als bei Laennecscher. Nicht ikterische hypertrophische Zirrhosen gehören oft dem „Type mixte" nach Rosenstein an. (Der Begriff des „Type mixte" der älteren Autoren ist wahrscheinlich z. T. mit dem heutigen der „splenomegalen Zirrhosen" bzw. der Bantigruppe identisch.) Die nicht ikterischen hypertrophischen Zirrhosen vom Type mixte verraten sich als solche durch die Symptome der Pfortaderstauung, die bei reiner hypertrophischer Zirrhose fehlen (z. B. der Fall von Gilbert-Garnier, in dem der Ikterus erst terminal zum Vorschein kam). Ebenfalls ohne Ikterus verlaufen nicht selten die „Cirrhoses hypertrophiques graisseuses". Andererseits beschreibt Brugsch ein finales Abblassen beim echten Hanot.

Im Urin ist in den meisten Fällen Gallenfarbstoff nachweisbar, die Fäzes besitzen einen normalen Farbstoffgehalt, oder sind nur wenig hypocholisch, völlige Acholie wurde nur selten beobachtet. Die Duodenalgalle ist bilirubinreicher als in der Norm. Das Blutserum enthält „indirektes" Bilirubin.

Was die Histologie des Ikterus anbetrifft, so findet Eppinger in den Hanotschen Lebern erweiterte Gallenkapillaren, die hie und da eingerissen sind. Ferner reichliche sogenannte „Gallenthromben". Bemerkenswert war in Eppingers Fällen ein häufiges Vorkommen von Hämosiderin und Erythrozytentrümmern in den Kupfferschen Sternzellen. Auch in unserem Falle J. waren lokale Sternzellen-Hämosiderosen auffällig, ohne dass hier eine Erythrozytenphagozytose zu bemerken gewesen wäre. Eppinger macht darauf aufmerksam, dass zwischen der Stärke des Ikterus und den relativ geringfügigen Veränderungen der Gallenkapillaren ein gewisses Missverhältnis bestände. Daher könne man den Ikterus auch nicht rein mechanisch erklären.

Diese mechanische Theorie des Ikterus bei hypertrophischer Zirrhose war namentlich von den älteren Autoren (Charcot) vertreten worden, auch Stadelmann meint, dass im Gegensatz zur Laennecschen Zirrhose die kleinen Gallengänge, vielleicht sogar schon die Gallenkapillaren früher und stärker durch die Bindegewebswucherung zusammengepresst würden als die Pfortaderäste. Naunyn hat die Lehre von den Cholangien und Cholangiolien aufgestellt, die heute bekanntlich durch Umbers Arbeiten sehr modern geworden ist. Auch der Ikterus beim Morbus Hanot soll durch solche Cholangien bzw. cholangitische Krisen entstehen. Naunyn versteht unter diesen Cholangien Reizzustände der Gallengänge, gewissermassen Vorstufen zu Cholangitiden, ohne dass sich ein morphologisches Substrat für letztere finden liesse. Dass die Pathologen solchen Annahmen vorläufig noch skeptisch gegenüberstehen, ist leicht erklärlich. Klinisch dokumentieren sich die Cholangien in gallensteinähnlichen Anfällen, obwohl bei der Sektion keine Cholelithiasis gefunden wird (übrigens ein Grund, weshalb sich Naunyn gegen

die Möglichkeit einer klinischen Trennung von hypertrophischer und biliärer Zirrhose wendet).

Rosenstein, Fabris, Hanot Schachmann sind der Ansicht, dass die Intaktheit, ja die Hypertrophie der Leberzellen diese auch zu erhöhter Funktion befähige, also dass der Ikterus als ein polycholischer aufzufassen sei. Endlich nehmen Eppinger, Roessle, Ascoli, Brugsch, Bleichroeder neben mechanischen Faktoren eine hepatolienale Genese des Ikterus an. Sie stützen sich dabei auf den Befund der besonderen dunklen Duodenalgalle: (Bleichroeder, Eppinger) der Erythrozytenphagozytose von Sternzellen (Roessle, Eppinger) und nicht am wenigsten auf die Milzveränderungen.

Aus derartigen Erwägungen heraus liess Eppinger an schwer cholämischen Patienten mit hypertrophischer Zirrhose eine Splenektomie vornehmen (5 Fälle). Nach der Operation ging der Ikterus zurück (beim hämolytischen Ikterus plötzliches Verschwinden). Die cholämischen Symptome, insbesondere das Hautjucken hörten auf, die Leber verkleinerte sich. Wenn auch keine definitive Heilung erzielt war, so doch wenigstens eine weitgehende Besserung (subjektiv und objektiv). Bei dieser Gelegenheit sei noch erwähnt, dass bereits Hanot-Gilbert die Heilbarkeit der alkoholisch-hypertrophischen Zirrhose betont hatten. Uns muss es fraglich erscheinen, ob das Hautjucken tatsächlich ein cholämisches Symptom ist, wie die landläufige Meinung es annimmt; denn obwohl durch die Splenektomie anscheinend nur die Bilirubinämie beseitigt wird, verschwindet auch der Puritus.

Nieren. Häufig wird in den Sektionsprotokollen der an Hanotscher Erkrankung Verstorbenen eine Vergrösserung der Nieren festgestellt. Unserer Ansicht nach ist sie die Folge eines Nierenödems, da sich keine anderen anatomischen Gründe für die Vergrösserung nachweisen lassen. Ob die hydropische Durchtränkung der Nieren ein Ausdruck der durch den Ikterus (Cholämie!) verursachten Schädigung ist, oder ob sie durch die Zirrhose bedingende Noxe selbst hervorgerufen wird, wollen wir dahingestellt sein lassen. Während bei Laennecschen Zirrhosen oft Granularatrophien auch der Nieren gefunden wurden (Price in 26 von 30 Fällen, Jones in 25 von 142 Fällen) beobachtet man diese nur selten bei hypertrophischen Zirrhosen. (Rosenstein.) Die Fälle mit „interstitieller Nephritis", die beim Hanot beschrieben wurden, sind vermutlich ein zufälliges Zusammentreffen, immerhin könnte das oben über die Genese des Nierenödems Gesagte auch auf sonstige Nierenveränderungen Anwendung finden. Für die Auffassung der hypertrophischen Zirrhose als Allgemeinkrankheit ist nicht belanglos zu wissen, dass Eppinger Hämosiderin in den Nieren gefunden hat, und dass in unserem Fall T. eine Endophlebitis renalis zu konstatieren war.

Lymphknoten. Bei Durchsicht der Literatur stösst man mehrfach auf Angaben über geschwollene Mesenterial- und retroperitoneale Lymph-

knoten (Koeppe, Struempell, unser Fall J.). Es scheint sich hier in der Mehrzahl um entzündliche Komplikationen im Quellgebiet der betr. Lymphknoten zu handeln, oder auch um diffus-hyperplastische Tuberkulosen, die in den Sektionsberichten vielfach nicht genügend scharf als solche gekennzeichnet wurden. Natürlich ist gerade von der Auffassung der hypertrophischen Zirrhose als Allgemeinerkrankung ausgehend, eine Mitbeteiligung der Lymphknoten denkbar. Mikroskopische Untersuchungen der Lymphknoten liegen nicht vor, ausser einer Beobachtung Eppingers, der Hämosiderinablagerung in retroperitonealen Lymphknoten sah.

Pankreas. Während bei der Pigmentzirrhose das Pankreas fast immer ebenfalls zirrhotisch ist, konnte dergleichen bei echter hypertrophischer Zirrhose nicht festgestellt werden. Zwar wird in manchen Sektionsprotokollen von einer Pankreasinduration gesprochen, z. B. in unserem Fall T., doch konnte dieser Befund mikroskopisch nicht bestätigt werden. Bekanntlich erleidet das Pankreas sehr bald starke postmortale Veränderungen, so dass man sich bei der makroskopischen Beurteilung über das Vorhandensein bzw. Fehlen einer Pankreasinduration leicht täuschen kann. Beachtenswert im Falle T. ist das Vorkommen von Fettgewebsnekrosen, vorausgesetzt natürlich, dass dieselben nicht rein agonale Vorgänge sind.

Zuweilen wird über katarrhalisch entzündliche Veränderung des Magen-Darmkanals berichtet (Hanot).

Ascites, Peritonitis. Endlich müssen wir uns noch mit der Frage des Ascites bei Hanotscher Krankheit befassen. Nach den ersten Arbeiten von Todd, Hanot u. a. sollte gerade das Fehlen des Ascites für die Erkrankung charakteristisch sein. Später hat sich jedoch herausgestellt, dass die Ergüsse im Bauch garnicht so selten sind. Schachmann beobachtete unter 26 Fällen 7 Ascites, d. h. 27% (einmal früh, sechsmal terminal), Eppinger etwa in 50%, Howard (kindliche hypertrophische Zirrhosen) sogar unter 13 Fällen elfmal Ascites (85%). Wenn auch das frühzeitige Auftreten eines erheblichen Ascites mit Ausbildung eines Venenkollateralkreislaufes mehr für die Übergangsform zur Laenneczirrhose und Banti-ähnliche Formen spricht, so sieht man doch gerade auch in den typischsten Fällen von Morbus Hanot terminal einen Ascites entstehen, der oft wegen seiner Geringfügigkeit erst bei der Autopsie nachgewiesen wurde bzw. nachgewiesen werden konnte. Insofern darf man die reine Statistik eben nur mit Vorsicht verwerten. Man müßte zum mindesten die Menge wie auch die Dauer des Bestehens des Ascites berücksichtigen. Ist der Bauchhöhlenerguss einfach durch Stauung zu erklären, oder spielen auch entzündliche Prozesse eine Rolle? Bei echter hypertrophischer Zirrhose kann man eine stärkere Portalstauung kaum annehmen, denn abgesehen davon, dass bei dieser Erkrankung die Gefässe, insbesondere die Pfortader anscheinend weniger stark beteiligt zu sein pflegen als bei der Laenneczirrhose, liegen auch tatsächlich häufig Zeichen für eine chronische exsudative Peritonitis vor: die Autoren beschreiben vielfach eine Perihepatitis und Perisplenitis.

Nach Brugsch ruft die gleiche Noxe, die Leber und Milz erkranken lässt, auch den chronisch entzündlichen Ascites hervor.

Um uns das klinische Bild der Hanotschen Zirrhose zu vervollständigen, müssen wir noch einiges über das Auftreten und den Verlauf des Leidenserfahren.

Die Statistik zeigt, dass Männer häufiger erkranken als Frauen.

	♂	♀
Schachmann	22	4
Eppinger	7	5
Verschiedene andere Autoren	10	6

Hasenclever, Boix, Fox, Bettelheim beschreiben die Affektion bei Geschwistern.

Das bevorzugte Alter liegt zwischen 20 und 35 Jahren, aber auch im Kindesalter kommen Erkrankungen vor. v. Kahlden fand bei 40 kindlichen Zirrhosen 15mal die Leber vergrössert, Howard beschreibt 13 hypertrophische und 19 atrophische Zirrhosen. Weitere Angaben stammen von Gilbert-Fournier (7 Fälle: 4 ♂, 3 ♁), Bamberger, Feer 10 Monate altes Kind!), Folger, Rolleston-Wyard. Es muss noch erwähnt werden, dass bei kindlichen Zirrhosen der Ausdruck „hypertrophisch" mehr dem makroskopischen Verhalten gilt, mikroskopisch sind sie meist nach dem Laennec-Typus gebaut. (Benda.)

Sehr verschieden wird die Krankheitsdauer angegeben:

Struempell . .	1— 2 Jahre
Rosenstein . .	5— 7 „
Thierfelder . .	5—10 „
Aufrecht. . . .	15 „

Vereinzelte Beobachtungen, bei denen sich der Verlauf nur über wenige Monate erstreckte, müssen skeptisch aufgenommen werden. Einesteils mag hier der Tod durch interkurrente Erkrankung eingetreten sein, oder es hat sich nicht um ganz typische Hanotfälle gehandelt. Als übereilt muss man einen Bericht Whiphams ablehnen, der in 2 Fällen allein aus einer 10 bzw. 21 Tage dauernden Gelbsucht und einer allerdings beträchtlichen Lebervergrösserung schon die Diagnose des Morbus Hanot zu stellen wagte. Allerdings geht das Leiden garnicht selten aus einem derartigen toxischen oder auch katarrhalischen Ikterus hervor, eine Anamnese, die sich z. B. bei Eppingers Fällen in geradezu typischer Weise wiederholt.

Das schwierige Problem der **Ätiologie** der hypertrophischen Zirrhose bilde das letzte Kapitel unserer Arbeit. Um die Beantwortung der Frage gleich vorwegzunehmen, müssen wir für den Typus Hanot genau wie für den Typus Laennec eingestehen: ignoramus!

Wie kompliziert die Dinge liegen, bzw. wie schwierig sie von den Autoren angesehen werden, zeigt ein pathogenetisches Zirrhoseschema von Chauffard. Er unterscheidet:

I. Cirrhoses vasculaires.
  a) toxiques
    1. par poisons ingérés
    2. par poisons autochthones,
  b) infectieuses
    1. par microbisme directe
    2. par toxiinfection,
  c) dystrophiques
    1. par artériosclérose
    2. par stase sushépatique.

II. Cirrhoses biliaires.
  a) par rétention biliaire,
  b) par angiocholite radiculaire.

III. Cirrhoses capsulaires.
  a) par périhépatite chronique localisée.
  b) par péritonite chronique généralisée.

Dieses Schema ist zwar theoretisch sehr schön, aber praktisch für die hypertrophische Zirrhose wenig geeignet, deshalb ist es wohl am zweckmässigsten, alle ätiologischen Möglichkeiten, Wahrscheinlichkeiten, Unwahrscheinlichkeiten und Unmöglichkeiten der Reihe nach zu registrieren.

1. Von einer Anzahl Autoren, jedoch nicht mit derselben Einmütigkeit wie beim Typus Laennec wird die ätiologische Bedeutung des Alkohols betont: Gilbert-Garnier, Tweedy, Ollivier, Burkhardt, Quincke, Melchior, Freyhan, Stadelmann, Mangelsdorff, von Kahlden, Toedten. Nach Mangelsdorff lag anamnestisch bei 49 hypertrophischen Zirrhosen in 19 Fällen starker Alkoholabusus vor, 5 Fälle waren des Alkoholismus verdächtig und auch bei 17 anderen Patienten war er nicht ausgeschlossen. Stadelmann beschuldigt den Alkohol namentlich in der Form des Absinthes. Tatsache ist allerdings, dass die Hanotsche Krankheit in absinthtrinkenden Ländern (z. B. Tropen, Frankreich) häufiger ist als in Deutschland. v. Kahlden, Toedten glauben, dass bei Kindern chronischer Genuss von verdünntem Alkohol zu Zirrhosen führen könne. Die Zahl der „Antialkoholiker" ist beim Typus Hanot grösser als beim Typus Laennec: Hanot-Schachmann, Gilbert-Fournier, Rosenstein, Litten, Goluboff, Sacharijn, Sior, Heinecke, Koeppe, Mogk, Klopstock, Eppinger. Eppinger z. B. beschreibt unter seinen 12 Fällen nur einen wirklichen Alkoholiker, bei 4 anderen war Alkoholmissbrauch möglich, bei den restlichen 7 mit Sicherheit auszuschliessen.

2. Lues: Burkhardt, Dumstrey, Hasenclever, Marchand, Bamberger (Mangelsdorff). Unter den erwähnten 49 Fällen Mangelsdorffs war dreimal eine Syphilis sicher nachgewiesen, zweimal wahrscheinlich. Gerade die relative Häufigkeit der Hanotschen Krankheit bei Kindern legte

den Gedanken nahe, dass es sich um eine besondere Form der kongenitalen luetischen interstitiellen Hepatitis handeln könnte (Marchand). Besonders auch die Beobachtungen von hypertrophischen Zirrhosen bei Geschwistern (Hasenclever u. a.) sollten, ohne dass in diesen Fällen sichere anatomische und klinische Beweise vorhanden wären, für angeborene Syphilis sprechen. Tatsächlich besteht auch mikroskopisch zwischen den beiden Krankheiten weitgehende Ähnlichkeit (Benda), doch gelingt bei der kongenitalen Lues oft der Nachweis von Spirochäten, nicht selten auch von echten miliaren Gummen, nicht so jedoch bei Hanotscher Zirrhose. Bei den mit Lebervergrösserung einhergehenden Zirrhosen hat Benda mehrfach Spirochätenfärbungen vornehmen lassen, und zwar ohne Erfolg, auch der Verfasser konnte trotz besonders sorgfältiger Untersuchung nicht mit Sicherheit Spirochäten nachweisen. Benda bezeichnet die Ansicht von Marchand als sehr unwahrscheinlich: die kongenitale Lues verursacht eine schwere, rasch zum Tode führende Leberschädigung. Jedenfalls sei die kongenital-syphilitische Leber keiner nennenswerten Reparation fähig, geschweigedenn eines das Normale überschreitenden Wachstums.

Unserer Meinung nach könnte man bei den hypertrophischen Zirrhosen bei Geschwistern eine heredodegenerative endogene Schädigung annehmen, wie es z. B. bei der Wilsonschen Krankheit der Fall zu sein scheint; (bei ihr wird eine meist grobknotige Zirrhose beobachtet).

3. Tuberkulose: Ganz unsicher und auch unwahrscheinlich ist die pathogenetische Rolle der Tuberkulose, für die Bäumler, Sabourin eintreten. Die Zirrhose soll durch die Tuberkulo-Toxine erzeugt werden; wäre dies der Fall, dann müsste man bei der ungeheuren Häufigkeit der Tuberkulose viel öfter hypertrophische Zirrhosen beobachten.

4. Malaria: Kelsch, Kiener, Loewenstein, Chauffard, Cantani, Cardarelli halten es für möglich, dass die chronische Malaria zu hypertrophischer Zirrhose führen könne. In der Tat hat man bei Malaria gewaltige Leberhypertrophien mit beginnender Zirrhose beobachtet: Tucker Mac Kenrick, Chazaro, Vincent-Rieux, Chauffard. Histologisch ist dieselbe allerdings in den meisten Fällen durch ihre Malariamelaninpigmentierung und die periportale Bindegewebswucherung wohl von typischer Hanotscher Zirrhose unterschieden. Frerichs, Osler, Ferguson, Marchiaflava, Bignami lehnen die Malaria als ätiologischen Faktor ab, mit einer ähnlichen Begründung, wie wir sie für die Tuberkulose gaben: In Malariagegenden müsste die hypertrophische Zirrhose viel häufiger sein, als sie es wirklich ist, wenn die Malaria dabei eine ätiologische Rolle spielte. Ziemann hat mehrere Fälle von sogenannter Malaria-Zirrhose gesehen, aber

a) war die Malaria erst kürzlich in Erscheinung getreten,

b) lag stets alter Alkoholabusus vor,

c) war auch eine Lues nicht auszuschliessen.

Auch Benda hält den Zusammenhang zwischen Malaria und Leberzirrhose für sehr unsicher. Er sah einen Fall von akuter Malaria tropica mit schwerster Leberbeteiligung. Histologisch liessen sich keine entzündlichen Prozesse im Interstitium nachweisen. Ziemann hält eine erneute Prüfung von pathologischer Seite für wünschenswert.

5. Akute Infektionskrankheiten: Typhus, Scarlatina (Bingel), Cholera (Hayem), Diphtherie, Variola (Laure-Honorat). In Deutschland ist man dieser Genese gegenüber skeptisch (Henoch, v. Kahlden). Doch geben auch Aufrecht, Mogk die Möglichkeit zu, dass derartige Infekte zu Leberzirrhosen führen können.

6. Allgemeininfektionen mit „gelungenem" Bakteriennachweis: Kirikow konnte in vier Fällen aus dem Blut von Patienten mit hypertrophischer Zirrhose eine Diplokokkusart auf Bouillon züchten. Eine Maus, der er diese Kultur während 65 Tagen 14mal subkutan injizierte, wies eine Leber-, Milz- und Nierenvergrösserung auf. Mikroskopisch fanden sich Leberzellennekrosen, entzündliche interstitielle („inter- und intraazinöse") Prozesse im Sinne einer beginnenden Zirrhose, Schädigungen der Gefässe (hyaline Arterien); die Milz zeigte Knötchenamyloid. An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass Malkow (zit.) beim Menschen einen Fall von hypertrophischer Zirrhose mit Milzamyloid beschrieben hat.

Ähnliche Befunde wie Kirikow erhob Vincenzo, der aus einer Hanotschen Leber Kokken und Bazillen züchtete. Ein Meerschweinchen, dem er diese intrahepatisch injizierte, zeigte nach 45 Tagen eine interstitielle sklerosierende Hepatitis. Die Auffindung dieser „Erreger" der Hanotschen Krankheit hat jedoch begreiflicherweise keine allgemeine Anerkennung gefunden.

7. Hanotsche Krankheit als hämatogene, toxische bzw. toxisch-infektiöse Allgemeinerkrankung ohne Erregernachweis: Diese Anschauung wird vertreten durch Roessle, Bleichröder, Ascoli. Wie wir gesehen haben, sprechen dafür anatomische und klinische Gründe, die man nicht ohne weiteres übergehen kann. Es fragt sich nur, ob die Schädigungen des hämatopoetischen Systems und der Gefässe selbst vielleicht doch nur sekundäre Prozesse sind.

8. Enterale Infektion wird als Ursache der hypertrophischen Zirrhose von Gilbert-Fournier, Goluboff, Naunyn, Heinecke, zum Teil auch von Quincke angenommen, also gerade von denjenigen Autoren, die den Befund der Cholangitis und Pericholangitis für charakteristisch halten. Wenn solche Fälle auch oft klinisch als Morbus Hanot imponieren, so stellt sie doch die anatomische Untersuchung als Übergänge zu den biliären und cholangitischen Zirrhosen bzw. als Komplikationen hin.

9. Enterale Intoxikation: Das ist die Auffassung der Hanotschen Schule. Hanot selbst lässt ein toxisches Agens vom Magendarmkanal ein-

wirken. Bouchard findet eine „Hypertrophie hépatique" bei Gastrektasie, er meint auch, der Alkohol spiele nur eine indirekte Rolle, indem er erst die Magendarmstörung erzeuge. Interessant ist eine Beobachtung von Gibbons, der eine in Bengalen nur bei etwa einjährigen Hindukindern vorkommende autotoxisch-alimentäre Zirrhose beschreibt; die Leber ist in diesen Fällen enorm vergrössert, so dass ihr unterer Rand nicht selten die Crista ilei erreicht.

Mehr als Kuriosum sei erwähnt, dass man die Phosphormedikation bei rachitiskranken Kindern für die infantilen Zirrhosen hat verantwortlich machen wollen (vgl. experimentielle chronische Phosphorleber).

10. Endlich ist noch behauptet worden, dass die hypertrophische Zirrhose der Ausgang anderer Leberkrankheiten sei: Insbesondere werden dafür angeführt: gelbe Leberatrophie (Clarke-Michell, Passini), Weilscher Icterus infectiosus (Pick, Beitzke, Hart). Man weiss, dass es vom leichtesten Icterus simplex bis zur schwersten akuten, gelben Leberatrophie alle, gleichsam kontinuierlichen Übergänge gibt. Die akuten und subakuten Leberdegenerationen, die schliesslich zu Parenchymerneuerung führen, bilden eine der wichtigsten Entstehungsursachen für Lebererkrankungen (Eppinger), wie auch der Vergleich mit der chronischen Phosphorvergiftung zeigt. — Übrigens wird bei subakuter Leberatrophie ein grosser fibroadenischer Milztumor beobachtet.

Bevor wir unsern Standpunkt über die Ätiologie der hypertrophischen Zirrhose darlegen, sei nochmals auf unsern Fall J. hingewiesen: anamnestisch liegt Potus (Absinth), Dysenterie und Malaria vor: klinisch und anatomisch sind auch gewisse Zeichen für Lues vorhanden: glatte Atrophie des Zungengrundes, Narbe am Frenulum praeputii, Wa.R + (einkreuzig). Wenn auch histologisch kein spezifisches Granulationsgewebe und keine Spirochäten trotz besonders sorgfältiger Untersuchung gefunden wurden, so spricht vielleicht die auffällig starke Beteiligung der Gefässe etwas für Syphilis.

Ganz prinzipiell glauben wir jedoch, dass selbst das sichere Vorhandensein einer Lues oder der anderen für die hypertrophische Zirrhose angeblich ätiologisch wichtigen Faktoren nicht notwendigerweise als die Ursache der Erkrankung in den betreffenden Fällen angesehen zu werden braucht. Wir sind der Ansicht, dass wie für viele andere Erkrankungen auch für die hypertrophische Zirrhose der Satz gilt: Gleiche ätiologische Faktoren können verschiedenartige Organveränderungen bedingen, andererseits gleiche Organveränderungen eine Folge verschiedenartiger Ätiologie sein: Z. B. ein Tuberkelbazillenstamm erzeugt je nach dem immun-biologischen Verhalten des Organismus einmal mehr exsudative, im andern Fall mehr produktive Veränderungen. Als Gegenbeispiel diene das weisse Blutbild, das auf ganz verschiedene Infektionskrankheiten gleich reagiert. Kurz wir können nicht sicher entscheiden, ob die hypertrophische Zirrhose eine nosologische Einheit ist.

Im einzelnen meinen wir, dass viele der angegebenen ätiologischen Faktoren: Alkohol, Lues, Malaria, Infektionskrankheiten, Magendarmaffektionen die Krankheit nicht selbst hervorrufen, sondern nur den Boden bereiten, auf dem die Krankheit erwächst, also nur eine Disposition für sie schaffen.

Ob nun die Schädigung der blutbereitenden Organe und des Gefässsystems das Wesentliche ist, oder ob die primäre Erkrankung von der Leber ausgeht, lässt sich z. Zt. noch nicht sagen. Die Frage der Autointoxikation oder der exogenen Toxi-Infektion steht auch noch offen; wenn man schon die Theorie der Autointoxikation annimmt, so ist es unentschieden, ob dann bereits normale intermediäre Stoffwechselprodukte in einem geschädigten Organismus krankheitserzeugend wirken oder ob dies die durch die Noxe selbst ausgelösten pathologischen Prozesse tun.

Wir sehen also, dass der Streit um die hypertrophische Zirrhose in erster Linie ein pathologisch-physiologisches Problem ist. Erst die Aufklärung der funktionellen Zusammenhänge wird uns die Entstehungsursache der Erkrankung erkennen lassen und so die Lösung der Zirrhosefrage bringen.

Aufgabe des pathologischen Anatomen ist:

1. Systematische Untersuchung aller Organe mit neuzeitlicher Methodik, insbesondere blutbereitende Organe, Gefässsystem, Verdauungskanal.
2. Fortsetzung der Versuche zur Erzeugung von Zirrhosen.

Dem Kliniker bleibt es vorbehalten, eine noch schwierigere Frage zu lösen: das Rätsel der Leberfunktion zu ergründen.

Zusammenfassung.

1. Die überaus seltenen reinen Fälle von hypertrophischer Zirrhose stellen sowohl anatomisch wie klinisch eine eigenartige, gesonderte Krankheitsform dar, die eine Abgrenzung von anderen Zirrhosen wohl rechtfertigt. Die viel häufigeren Übergangs- und Mischformen zeigen keinen charakteristischen anatomischen Befund. In wieweit ihnen eine Sonderstellung einzuräumen ist, wird von Fall zu Fall zu prüfen sein.

2. Nur bei den reinsten Fällen ermöglicht der anatomische Leberbefund allein eine Abtrennung von anderen Zirrhoseformen, und zwar werden bei den typischen Hanot-Fällen folgende Leberveränderungen beobachtet:

a) Eine ganz diffuse, den Läppchenbau völlig zerstörende periportale, intertrabekuläre bzw. perizelluläre Bindegewebswucherung, die im mikroskopischen Bild grosse Ähnlichkeit mit manchen Formen der interstitiellen luetischen Hepatitis aufweist. (Jedoch keine Spirochätenfunde.)

b) Die Leberzellen sind teils a-, teils hypertrophisch, teils normal gross; sie enthalten nur selten Lipoide. Die Gallenfarbstoffablagerungen der Leber sind im Vergleich zur Stärke des all-

gemeinen Ikterus geringfügig. Hämosiderin wird hauptsächlich in den interstitiellen Zellansammlungen beobachtet, und — wenn auch seltener — in Stern- und Leberzellen.

c) Das Verhalten der Gallengänge bietet bei echter Hanot-Leber nichts Charakteristisches. Weder sind besonders starke „Neubildung" von Gallengängen, noch entzündliche Veränderungen für hypertrophische Leberzirrhose typisch.

d) Die Blutgefässe sind zwar in viel geringerem Masse erkrankt als bei Laennecscher Zirrhose, aber vereinzelte geringfügige Veränderungen an Pfortader- und namentlich Lebervenenästen werden doch beobachtet.

3. Milz- und übrige Organbefunde bedürfen noch genauer Nachprüfung.

4. Die Leber-Milzerkrankung ist vermutlich ein koordinierter Prozess, der wahrscheinlich durch ein und dieselbe Noxe hervorgerufen wird.

5. Die Ätiologie ist unbekannt. Es ist nicht zu entscheiden, ob die hypertrophische Zirrhose eine nosologische Einheit ist.

Literatur.

Ackermann, Virch. Arch. 80. 1880. S. 396. — *Anglada, J.* und *Réveilhe, P.*, Cirrhose chez une éthylique avec réaction Wassermann + Montpel. méd. 36. 1913. S. 38—3386. — *Antonelli, G.*, Cirrosi biliare ipertrofica a forma ipersplenomegalica Policlin. Roma 26. 1919. S. 347—360. — *Arkwright, J. A.*, Family group of cases of enlarged liver and spleen with jaundice. Edinbourgh medic. Journ. Vol. 55. 1903. S. 52—54. — *Arloing, C.*, Cirrhose tuberculeuse graisseuse hypertrophiante. Lyon médical 1902. S. 609—613. — *Ascoli*, zit. bei Eppinger. (Leberzirrh. und Blutkrankheit). — *Aufrecht*, Kapitel über hypertrophische Zirrhose in Eulenburgs Realenzyklopädie. — *Austin, S. H.* und *Wood, A. C.*, Observations on the pathology of early Hanot-Cirrhoses and of Weils disease. Proc. Path. Soc. Philadelphia 37. 1916. S. 45.

Balencie, J., Les cirrhoses hypertrophiques biliaires (maladie de Hanot) Répert. de méd. intern. Paris. 1912. IIfasc. 21, 11—15. — *Bamberger, A.*, Two cases of hypertrophic cirrhoses of the liver in the same family. J. Americ. Med. Assoc. Chicago 75. 1920. 1191—1193. Med. Press. London 1920. 270. — *Bauer, J.*, Hanotsche hypertrophische Zirrhose. W. m. W. 69. 1919. 1851. — *Bäumler* (Tuberk. Zirrhose) zit. Ackermann. — *Beitzke*, (Ätiologie d. Zirrhose) zit. Hart. (1). — *Benda, C.*, Kapitel über Venen in Lubarsch-Henke, Handb. d. pathol. Anatomie. — *Bignami*, (Malaria cirrhose) zit. bei Ziemann. — *Bingel*, (Kindl. Zirrhose) zit. bei Köppe. — *Birch-Hirschfeld*, (Einteilg. d. Zirrhose) zit. bei Ackermann. — *Bleichröder*, (Zirrh. u. Blutkrankh.) zit. bei Eppinger. — *Boinet, E.* und *Petit, F.*, Cirrhose hypertrophique chez un tuberculeux avec poussée granulique ayant simulé un abcès de foie. Marseille méd. 1920. S. 1878—881. — *Boix, E.*, (Hypertrophische Zirrhose bei Geschwistern). Thèse de Paris. Juillet 1894. — *Botkin-Solowieff*, Pfortaderthrombose und Leberzirrhose. Virch. Arch. 62. *Bouchard*, Sur quelques altérations arterielles hémorrhagiques dans les cirrhoses. Rev. de méd. 22. S. 837. — *Bouchard*, (Ätiologie d. hypert. Zirrh.), zit. bei Eppinger. — *Brieger*, zit. bei Ackermann (Neugeb. Gallenkanälchen). — *Bringier, J. T.*, A case of acute hypertrophic Cirrhosis of the liver in a boy of 7 years. Philadelphia med. Journ. 5. 1900. S. 1210. — *Brugsch*, Kapitel über hypertrophische Zirrhose in Kraus-Brugsch Handb. d. inneren Med. — *Burkhardt*, Beitrag zur pathologischen Anatomie

der hypertrophischen Zirrhose. Münchner med. Abhandlg. Reihe I, Arb. path. Inst. H. 24. München 1895. Lehmann.

Cantani, (Malaria-Zirrhose) zit. b. Ziemann. — *Carrington*, Observations on the occurrence of the fever with cirrhosis. Guys Hospital. Reports 1884. 27 Vol. — *Castaigne*, Maladie de Hanot d'origine syphilitique Clinique Paris 8. 1913. 660—663. — *Castaigne*, Syndrome de Hanot et syphilis Rev. gén. de clin. et de thér. Paris 1913. 17. S. 420. — *Castaigne*, Cirrhose hypertrophique veineuse. Rev. gén. de clin. et de thér. Paris 29. 1915. S. 723—726. — *Chalatow, S. S.*, Über experimentelle Cholesterinleberzirrhose in Verbindung mit eigenen neuen Erhebungen über flüssige Kristalle im Organismus und über den Umbau der Leber. Beitr. z. pathol. Anat. 1913. 75. — *Charcot*, Maladies du foie 1877. S. 206. — *Charcot-Gombault*, Notes sur les altérations du foie consécutives à la ligature du canal cholédoque. Archives d. physiol. 1876. S. 272. — *Charcot-Ranvier*, (Neugeb. Galleng.) zit. bei Hanot-Schachmann. — *Chauffard*, (Einteilg. d. hypertr. Zirrhose). Intern. med. Kongress Moskau 1897. — *Chauffard*, Maladie de Hanot. Rev. gén. de clin. et de thér. Paris 27. 1913. S. 740—743. — *Chauffard*, (Malaria circhose), zit. bei Ziemann. — *Cházaro*, (Malaria cirrhose), zit. bei Ziemann. — *Chiari*, Selbständige Phlebitis obliterans der Hauptstämme der Venae hepaticae als Todesursache. Verh. D. path. Ges. 1898. Beitr. z. path. Anat. 26. 1899. — *Clarke* und *Michel*, Remarks on biliary or „hypertrophic" cirrhosis, with a case in which there was an atrophy of the liver. Brit. med. G. 1890. 1. S. 1000. — *Combemale, F.*, A propos d'un cas de cirrhose hypertrophique. Bull. méd. du Nord 1895. — *Cornil*, (Neugeb. Galleng.) zit. bei Loeb, zit. bei Hanot-Schachmann.

Dallemagne, Des cirrhoses hypertrophiques. Clinique Bruxelles 8. 1894. S. 417—426. — *Dène*, Cirrh. biliaire hypertrophique à une forme anormale. Union méd. du nordest. Reims 1893. 17. S. 113—116. — *Depasse, E.*, Cirrhose hypertrophique énorme. J. méd. de Paris 24. 1912. S. 901. — *Dersca, A.* und *Stepleanu, V.*, A case of biliary cirrhosis (Hanot) Spitalul Bucaresci 32. 1912. S. 224—227. — *Dieulafoy*, Les cirrhoses du foie. Gaz. d. hôp. 1881. 20, 39, 40, 41, 43. — *Doenz*, Über Beziehungen neugebildeter Gallengänge zu den Leberzellen bei intraacinöser Zirrhose. Aus d. path. Inst. d. U. Zürich. I.-Diss. 1898. — *Duckworth*, (Hypertr. Zirrh.). Brit. med. G. 1892. January. — *Dumstrey*, Eigenartiger Fall von hypertrophischer Zirrh. D. m. W. 33. 1897. Nr. 2. S. 27—28. — *Dupleix*, (Ätiologie d. Zirrh.), zit. bei Stadelmann. — *Duprey*, (Malaria cirrhose), zit. bei Ziemann.

Eberth, Hypertrophische Zirrhose. Virch. Arch. 158. 1899. S. 307—404. — *Eichhorst*, Über akute Leberzirrhose. Virch. Arch. 148. 1897. S. 339. — *Eppinger, H.*, Erkrankungen der Milz, Leber, Gallenwege, Pankreas. Enzyklopädie d. klin. Med. Springer 1920. — *Eppinger*, (Ätiologie d. Endophleb. hep.), zit. bei Penker. — *Erlanger, W.*, Ein Fall von hypertrophischer Zirrhose. Medicinskoje oboszenje 1893. Nr. 7.

Fabris, A., Sulla epatite biliare ipertrofica (Hanot) Pathologica 1912. Atti d. congr. intern. d. pat. Torino I. S. 147—149. — *Fabris*, Sulla occlus. e thrombose delle vene epatiche. Lav. d. Atituts. d. anat. pat. Torino 1904. — *Fagge*, (Ict. bei Zirrh.), zit. bei Stadelmann. — *Feer*, Hypertrophische Zirrhose bei einem 10 Monate alten Kinde. Korr.Bl. f. Schweiz. Ärzte. Basel 1916. 46. S. 505. — *Ferguson* (Malaria Zirrh.). zit. bei Ziemann. — *Folger*, Hypertrophische Zirrhose im Kindesalter. Jb. f. Kindhlk. 52. 1900. H. 4. S. 673—683. — *Fonte*, Un caso de cirrhose hypertr. venosa simples. Brazil. Med. Rio de Janeiro 31. 1917. S. 401—403. — *Fournial, P.*, Des cirrhoses hypertrophiques du foie Toulouse. Thèse. — *Frerichs*, (Malaria cirrh.) zit. bei Ziemann. — *Frerichs*, (Endophlb. hep.) zit. bei Penkert. — *Freyhan*, (Hypertrophische Zirrhose). Virch. Arch. 128. 1892. S. 20; (Hypertr. Zirrh.). B. kl. W. 1893. S. 746. — *Friedländer*, (Neugeb. Galleng.), zit. bei Ackermann.

Gauckler, (Milz bei Zirrh.), zit. bei Eppinger. — *Gee*, Complete Obliteration of the hepatic veins. St. Bartholomews Hosp. Rep. 7. 1871. — *Gesselewitsch, M.*, Zur

Kasuistik der Hanotschen Zirrhose im Kindesalter. Bolnitschnaja Gazeta Botkina 1895. Nr. 4—6. — *Gibbons* (Ätiologie d. Zirrh.), zit. bei Mackh. — *Gilbert* und *Fournier*, La cirrhose hypertrophique chez L'enfant. Rev. mens. d. Mal. de L'Enfance tome 13. 1895. S. 309. — *Gilbert* und *Fournier*, Angiocholite infectieuse oblitérante et cirrhose hypertrophique biliaire 1897 compt. rend. hebdomad. de la soc. de biol. Serie X. Nr. 25. S. 692—695. — *Gilbert* und *Garnier*, Note sur un cas de cirrhose alcoolique hypertrophique diffuse. Compt. rend. hebdomad. de la soc. de biol. Série X. 1897. Nr. 24. S. 637—640. — *Girdansky, M.* und *Grant* (s. P.) Hanots liver with report of a case. Americ. J. Gastro-Enterol. Philadelphia 3. 1913. S. 53—56. — *Goluboff*, Fall von hypertrophischer Zirrhose. Zschr. f. klin. M. 24. 1893. S. 353—373. — *Greco* (Zirrh.), zit. bei Eppinger. — *Guillain, G.*, Sclérose hépatopancréatique hypertrophique avec hypersplénomégalie. Rec. de méd. 20, 2900. Nr. 9. S. 701—716.

Hainski, (Endophleb. hep.) zit. bei Meyer. — *Hanot*, Sur une forme de cirrhose hypertrophique du foie. Thèse de Paris 1876. — *Hanot*, Des differentes formes de cirrhose du foie. Arch. gén. méd. tome 2. 1877. S. 444. — *Hanot*, Cirrhose hypertrophique avec ictère chronique. Arch. gén. de méd. tome 1. 1879. S. 87. — *Hanot*, De hyperplasie compensatrice dans la cirrhose alcoolique. Bull. d. l. soc. méd. des hôp. 1896. S. 595. — *Hanot*, Sur une forme de cirrhose non-alcoolique par autointoxication. Arch. gén. de méd. 1. 1894. S. 749. — *Hanot* und *Boix*, Congr. intern. de méd. Rome mars 1894. — *Hanot* und *Schachmann*, (Hypertr. Zirrh.). Arch. de physiol. 1. 1887. 1. — *Hardt*, Ein Fall von hypertrophischer Form der portalen Leberzirrhose. Tübingen I.-Diss. 1894. — *Hart*, Über die Beziehungen des Icterus infectiosus (Weil) zur akuten gelben Leberatrophie und Leberzirrh. M. m. W. 1917. S. 1598. — *Hart, C.*, Über Phlebitis hepatica. Virch. Arch. 237. 1922. — *Hartwich, P.*, Zusammenhang von Leberzirrhose und Milztumor. D. m. W. 1912. S. 1087—1090, 1133—1137. — *Hasenclever*, (Hypertrophische Leberzirrhose bei Geschwistern). B. kl. W. 1898, S. 997—1000. — *Hayem*, (Hypertr. Zirrh.). Arch. de physiol. 1874. — *Hebbs, J.*, Cirrhose alcoolique hypertrophique. Journ. de méd. Bordeaux 24. 1894. S. 459—462. — *Heinecke, H.*, Zur Kenntnis der hypertrophischen Zirrhose. Beitr. z. path. Anat. 22. 1897. — *Henoch*, (Ätiologie d. Zirrh.), zit. bei Stadelmann. — *Herrmann*, (Milztumor bei Zirrh.), zit. bei Eppinger. — *Herxheimer, G.*, Zur Pathologie der Gitterfasern der Leber. Beitr. z. path. Anat. 63. 1908. — *Hess*, Fatal obliterating endophlebitis of the hepatic veins. Americ. J. of med. Sc. 1905 (Dezember). — *Heyn, L. G.*, Hypertrophic hepatic Cirrhosis. Lancet-clinic. Cincinnati 66. 1916. S. 379. — *Hoover, C. F.*, Obstruction of the hepatic veins. J. Americ. med. Ass. Chicago 75. 1920. 1753—1759. — *Howard*, (Kindl. zirrh. Ikt. bei Zirrh.), zit. bei Stadelmann. — *Hübschmann*, Über Endophlebitis hepatica obliterans.. Abh. d. kaiserl. Leop. Carol. Ak. d. Naturf. Halle 47.

Innes, A., Diabetes with hypertrophic cirrhosis of the liver. Edinbourough med. J. 43. 1897. Nr. 502. S. 415—416. — *Issel, E.*, Fall von ausgedehnten Endophlebitis productiva der Lebervenen nach primärer Thrombose. Zbl. f. Physiol. 1907. — *Jaccoud*, (Hypertr. Zirrh.), zit. bei Goluboff. — *Jeffries, J. F.*, A case of hypertrophic cirrhosis (Hanots disease). South-Afric. Med-Rec. Cape Town 10. 1912. S. 236. — *Jones*, (Nierenerkr. bei hypertr. Zirrh.), zit. bei Stadelmann. — *Jürgensen*, (Eintlg. d. Cirrh.) zit. bei Freyhan.

von Kahlden, (Kindl. Zirrh.), zit. bei Stadelmann. — *Kelsch*, Gefässveränderung bei hypertr. Zirrh., zit. bei Levy. — *Kiener-Kelsch*, (Malaria Cirrh.), zit. bei Ziemann. — *Kiener-Kelsch*. Neoformation des canalicules biliaires dans l'hépatite. Arch. de Phys. 1876. S. 777. — *Kindred, J. S.*, A case of hypertrophic cirrhosis of the liver and the spleen. Montreal med. J. 20. 1891—92. S. 738—750. — 1) *Kirikow, N. N.*, Über experimentielle interstielle Hepatitis im Gefolge von Allgemeininfektion. Ruski Wrac 3. 1904. S. 805. — 2) *Kirikow, N. N.*, Über die sogen. hypertrophische Zirrhose. (Allgemein-

infektion.) Medicinskija pribawlenija K. morskomu sborniku 1897. (Sept./Nov.) — *Klopstock*, (Milztumor bei Zirrh. Ätiologie d. Zirrh.), zit. bei Köppe. — *Köppe*, Hypertrophische Zirrhose bei einem $4^1/_2$jährigen Kind. Mschr. f. Kindhlk. 1908. Mai. — *Kretz*, (Leberzirrhose). W. kl. W. 1900. S. 271; Verh. D. path. Ges. 1904. S. 54. — *Kretz*, (Hypertr. Zirrh.). Verh. D. path. Ges. 1905. Verh. D. path. Ges. 1906. S. 260—263. — *Kretz*, (Ätiologie d. Endophl. hep.), zit. bei Schmincke. — *Kühnel-Priesel*, Beitrag zur Klinik u. pathologischen Anatomie der sogen. Endophlebitis hepatica obliterans. M. Kl. 1921. — *Küssner*, (Einteilg. d. Zirrh.), zit. bei Freyhan.

Lafleur, Hypertrophic cirrhosis of the liver. Canad. med. Rec. Montreal 20. 1891—1892. S. 365. — *Landrieux* und *Milian*, Cirrhose hypertrophique biliaire à debut splénique avec adénomégalie. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris Ser. III. Tome 27. 1900. S. 453—460. — *Laure* und *Honorat*, (Ätiologie d. hypertr. Zirrh.), zit. bei Stadelmann. — *Leichtenstern*, (Milz bei Zirrh.), zit. bei Eppinger. — *Lereboullet, P.*, Les cirrhoses biliaires. Paris. Masson 1902. — *Levy*, Verhalten der Gefässe bei Leberzirrhose. In.-Diss. Bonn 1902. — *Lewerenz*, Leberzirrhose im Kindesalter. In.-Diss. Freiburg 1895. — *Lipnik, A.*, Hypertrophische Zirrhose bei einem 10 Monate alten Mädchen. Diss. Zürich 1917. — *Litten*, (Biliäre Zirrh.). Charité-Annalen 1880. S. 173. — *Loeb*, Fall von hypertrophischer Zirrhose mit rasch tödlichem Ausgang. D. Arch. f. kl. M. 58. 1897. S. 475—484. — *Loewenstein*, (Malaria-Zirrh.), zit. bei Ziemann. — *Lucke, B.*, Hypertrophic stage of biliary obstructive cirrhosis. Proc. Path. soc. Philadelphia 23. 1920/21. S. 90/92. — *Luzatto*, Cirrosi ipertrofica con icterizia. Boll. di clin. Milano 8. 1891. S. 444—451. — *Luzet*, Etude sur un cas de cirrhose hypertrophique graisseuse. Refer. aus Zbl. für allgem. Path. 1. S. 315.

Mackh, K., Über Leberzirrhose kombiniert mit Lebervenenthrombose. Würzburg. In.-Diss. 1904. — *Malkow*, (Hypertrophische Zirrhose mit Amyloid). In.-Diss. Petersburg 1897. — *Mangelsdorff*, (Hypertrophische und atrophische Zirrhosen). D. Arch. f. kl. M. 31. 1882. S. 522—603. — *Marchand*, (Ätiolog. d. hypertr. Zirrh.), zit. bei Fabris. Diskussion d. intern. Path. Kongr. — *Marchiafiava*, (Malaria-Zirrh.), zit. bei Ziemann. — *Markl, G.*, Plötzlicher Tod bei hypertrophischer Cirrhose sine ictero unter cholämischen Symptomen. W. m. W. 47. 1898. S. 389—392. — *Mc Kenrick*, (Malaria-Zirrh.), zit. bei Ziemann. — *Melchior, E.*, Beitrag zur alkoholisch-hypertrophischen Zirrhose (Hanot-Gilbert) mit besonderer Berücksichtigung der Regenerationsvorgänge des Parenchyms. Beitr. z. path. Anat. 42. 1907. H. 3. — *Meredith, B.*, Hypertrophic Cirrhosis of the liver. Med. News 1891. S. 8—12. — *Mester, B.*, Zur Kenntnis der hypertrophischen Zirrhose. 4. med. Abtlg. von Kastans Jahrb. d. Hambg. Staatskrankenanstalt. Jahrg. 2. 1890/92. S. 167—179. — *Meyer, O.*, Zur Kenntnis der Endophlebitis hepatica obliterans. Virch. Arch. 225. 1918. S. 213—222. — *Mirinescu*, Cirrhose hypertrophique avec ictère chronique chez un garcon de 14 ans Rev. mens. d. malad. de l'enf. Paris. 12. 1894. S. 560—567. — *Mitchell, J.*, Hypertrophic and atrophic Cirrhosis. Med. Rec. New-York 61. 1902. S. 375—376. — *Mogk*, (Kindl. Zirrh.), zit. bei Köppe.

Naegeli, A., Kommt bei Laennec-Zirrhose anfangs eine Vergrösserung der Leber vor? In.-Diss. Leipzig 1893. — *Nathan*, Essais de restauration parenchymateuse. Ann. de méd. 1922. 1. — *Naunyn*, Über Ikterus und seine Beziehungen zu den Cholangien. Mitt. Grenzgeb. 31. 1919. H. 5. — *Naunyn*, (Infektiöse Cholangitis). D. m. W. 1911. Nr. 44. — *Nissim*, Cirrhose alcoolique hypertrophique. Bull de la soc. anat. de Paris. 70. 1895. Serie 9. Fasc. 15. S. 613—615.

Oestreich, (Milztumor bei Zirrh.), zit. bei Eppinger. — *Ollivier*, Mémoires pour seroir à l'Histoire de la cirrhose hypertrophique. L'Union méd. 1871. Nr. 68, 71, 75. — *Oppolzer*, (Milztumor bei Zirrh.), zit. bei Eppinger. — *Osler*, (Malaria cirrh.), zit. bei Ziemann.

Pagliano, Cirrhose de Hanot chez un enfant, infantilisme consécutif. Marseille méd. 51. 1912. S. 156—161, 165. Ann. de méd et chir. int. Paris 16. 1921. S. 205—209. *Passini*, (Ätiologie d. hypertrophischen Zirrh.), zit. bei Köppe. — *Penkert, M.*, Über idiopathische Stauungsleber, Verschluss d. Ven. hepat. Virch. Arch. 169. 1902. — *Peyton, Rous* und *Larimore* (Experim. biliäre Zirrhose). J. experim. med. Baltimore 1920. S. 249. — *Pick, F.*, (Ätiologie d. Zirrh.), zit. bei Hart. — *Pitres*, (Hypertroph. Zirrh.), zit. bei Freyhan. — *Posner*, (Neugeb. Gallengänge), zit. bei Ackermann. — *Price*, (Nierenveränderung bei hypertroph. Zirrh.), zit. bei Stadelmann. — *Prus*, (hypertroph. Zirrh.), zit. bei Quincke u. Hoppe-Seyler.

Quincke und *Hoppe-Seyler*, (Kapitel über Leberzirrhose) in Nothnagels Hdb. d. spez. Path. 18. 1. Teil.

Riebe, O., Fall von Lebervenenthrombose mit Hypertrophie des Lobus quadratus. In.-Diss. Berlin 1911. — *Rolleston, Sir H.* und *Wyard, S.*, A case of hepatic cirrhosis allied to Hanots disease. Brit. med. J. London 1920. S. 544—546. — *Rommellaere*, Cirrhose hypertrophique du foie. Clinique Bruxelles 1901. S. 153. — *Rosenblatt*, (Endophleb. hep.), zit. bei Penkert. — *Rosenstein*, (Hypertroph. Zirrh.), Verhandl. d. 11. Kongr. f. inn. Med. 1892. S. 65, 90. — *Rosenstein*, Zur hypertroph. Zirrhose. Vortr. z. 10. intern. med. Kongr. Berlin. — Ann. d. Univ.-Klin. Leiden. — B. kl. W. 27. 1890. S. 861—863. — *Rosin*, Hypertroph. Zirrh. Veröffentl. d. Hufeland-Ges. Berlin 1897/98. Teil I. S. 145—50. — *Rössle, R.*, Verschiedene Formen der Eisenablagerung der Leber. Verh. D. path. Ges. 10. 1906. S. 157. — *Rössle*, Veränderungen der Blutkapillaren der Leber und ihre Bedeutung für die Histiogenese der Leberzirrhosen. Virch. Arch. 188. 1907. S. 484—527. — *Rower, H. W.*, A case of hypertrophic cirrhosis of the liver (autopsy.) Cincinnati. Lancet-Clinic 1892. New Series Vol 28. S. 616—618.

Sabourin, Sur un cas d'angiomes biliaires dans la cirrhose du foie. Arch. de Phys. 1887. — *Sabourin*, Sur une variété de cirrhose hypertrophique du foie. Arch. de Phys. 1882. — *Sabourin*, (Fett-Zirrh.), zit. bei Stadelmann. — *Sacaze, J.*, La cirrhose hypertrophique avec ictére chronique (Hanot). Montpellier 1892. Thèse. — *Sacharijn*, (Ätiol. d. hypertr. Zirrh.), zit. bei Loeb. — *Satta, J.*, Sulla cirrosi ipertrofica tipo Hanot. Riv. di clin. med. Firenze 1921. S. 25—61. — *Schmincke, A.*, Zur Lehre der Endophlebitis obliterans hepatica. Zbl. f. allgem. Path. 25. 1914. — *Senator, H.*, Über atrophische und hypertrophische Leberzirrhose. B. kl. W. 1893. Nr. 51. — *Shaw, L.*, Splenomegalie hypertrophic biliary cirrhosis. Guys Hosp. Gaz. London 30. 1916. S. 435. — *Simmonds*, (Hypertroph. Zirrh.). D. Arch. d. klin. M. 28. — *Simmonds*, (Pigment bei Zirrh.), zit. bei Ungeheuer. — *Sior*, (Ätiologie d. hypertr. Zirrh.), zit. bei Loeb. — *Smith, F.*, A case of hypertrophic Cirrhosis in a child. Transact of the path. Soc. of London Vol. 41. 1890. S. 154—156. Brit. med. J. Nr. 1506. Nov. 1889. S. 1038. — *Stadelmann*, (Hypertroph. Zirrh.). Verh. d. 11. Kongr. f. inn. M. 1892. — *Steinmetz*, (Einteilg. d. Zirrh.), zit. bei Loeb. — *Stewart, J.*, Case of hypertrophic Cirrhosis of the liver and spleen. Montreal med. J. 1891—92. Vol. 20. S. 738—750. — *Stricker*, Hypertrophische Zirrhose bei Soldaten. Verh. D. Naturf. u. Ärzte. 70. Vers. Düsseldorf 1898. Teil 2. Abt. 2. S. 362. — *Strümpell, A.*, Lehrb. d. inn. Medizin. Kap. über hypertroph. Zirrh. — *Strümpell*, (Genese d. Leberzirrh.), zit. bei Eppinger. — *Surre*, (Einteilg. d. Leberzirrh.), zit. bei Stadelmann.

Tauszk, F., Verhältnis der Hepatitis atrophica zur H. hypertrophica. Ungar. med. Presse 3. 1897. Nr. 9. S. 210/11. — *Theis, A.*, Zur Frage der primären Lebervenenthrombose. Zbl. f. Herzkrkh. 1917. Nr. 20, 21, 23. — *Thierfelder*, (Einteilg. d. Zirrh.) zit. bei Ackermann. — *Thran*, J., Fall von Lebervenenthromboso. Kiel path. Inst. 1899. In.-Diss. *Thue*, (Hypertroph. Zirrh.). Norsk. Magazin 1892. S. 795. — *Todd*, Abstract. of a clinical lecture on the chronic contraction of the liver. Med.

Times u. Gaz. 1857. Dezember 5. S. 57. — *Tödten*, (Kindl. Zirrh.), zit. bei Köppe. — *Tucker*, (Malaria cirrh.), zit. bei Ziemann. — *Tweedy*, Hypertrophic Cirrhosis of the Liver Transact. of the Royal Acad. of Med. in Ireland Vol. 13. 1895/96. S. 380—384.

Umbreit, Fall von Lebervenen- und Pfortaderthrombose. Virch. Arch. 183. 1906. — *Ungeheuer*, (Pigment-Zirrh.). Virch. Arch. 216. S. 96.

Valence, Cirrhose hypertrophique palustre. Gaz. hebdom. de méd. et de chir. 49. 1902. S. 493—495. — *Vestenrik, N. N.*, Hypertrophic Liver Cirrhosis. Rusk. Vrach. St. Petersburg 10. 1911. S. 1788—1791. — *Vincent* und *Griffon*, (Eigenartiger Fall v. Leberzirrhose). Anat. Ges. Paris. 12. Oktober 1894, zit. aus Zbl. f. Path. 1895. (6). S. 331. — *Vincenzo*, (Bakteriennachweis bei hypertr. Zirrh.). Lo Sperimentale Settembre 1889. Jahresber. 2. S. 298.

Wannebroecq, (Einteilg. d. Zirrh.), zit. bei Rosenstein. — *Weber*, (Genese d. Zirrh.), zit. bei Eppinger. — *Weigert*, (Neugeb. Gallengänge), zit. bei Stadelmann, Loeb. — *Whipham, T. R.*, Two cases of hypertrophic Cirrhosis of the liver. Proc. Roy. Soc. Med. London 1915—16. Sekt. 9 (stud. disease child.). S. 26—28. — *Williamson, C. S.*; Hanots disease, biliary hypertrophic Cirrhosis of the liver. Med. Clin. Chicago 1915—16. S. 1109—1115. — *Willson, H. S.*, Hypertrophic Cirrhosis of the liver in an infant. Brit. med. J. 1907. 27. Juni. S. 203. — *Wolley, P. G.*, Cases of hypertrophic Cirrhosis of the liver. Americ. J. Syph. St. Louis 1917. S. 649—652. — *Workman*, A Speciman from a case of hypertrophic cirrhosis of the liver. Glasgow med. J. Vol. 49. Nr. 3. S. 189—191.

Zenker, (Neugeb. Galleng.), zit. bei Ackermann. — *Ziemann*, (Malaria cirrh.) in Handb. d. Tropenkrankheiten.

Am Ende meiner Arbeit möchte ich meinen Dank aussprechen und zwar in erster Linie Herrn Geh.-R. Prof. Dr. Benda, sowohl für seine Anregungen wie für die freundliche Überlassung des Materials.

Dann möchte ich Herrn Oberarzt Dr. Löwenthal danken, der mir stets in liebenswürdiger Hilfsbereitschaft zur Seite stand.

Lebenslauf.

Als Sohn des verstorbenen Chemikers Dr. phil. Reinhold List und dessen Ehefrau Evelyn List, geb. Calmann, wurde ich am 14. September 1902 in Salbke bei Magdeburg geboren. Ich besuchte in Magdeburg die Vorschule und das städtische Realgymnasium bis zum Jahre 1912. In diesem Jahre siedelten meine Eltern nach Altona über, wo ich in dem städtischen Realreformgymnasium aufgenommen wurde. Nach dem 1914 erfolgten Tode meines Vaters verzogen wir nach Charlottenburg. Bis zum Einjährig-Freiwilligen besuchte ich die Goethe-Schule in Wilmersdorf, die letzten drei Schuljahre und das Abiturium absolvierte ich auf der Herderschule in Charlottenburg (Ostern 1920). Ostern 1920 wurde ich in der medizinischen Fakultät zu Berlin immatrikuliert, auf der ich während sämtlicher Semester verblieb.

Ich hörte bei den Professoren Rubens, Gabriel, Haberland, Heider, Hertwig, Fick, Rubner die vorklinischen Vorlesungen.

Meine klinischen Lehrer waren die Professoren Lubarsch, Goldscheider, Kraus, Czerny, Arndt, Bier, Passow, Kopsch, Bumm, Franz, Krückmann, Bonhoeffer, Hahn, Lewin.

Juli 1925 beendigte ich die ärztliche Staatsprüfung.

DRUCK von CARL RITTER, G. m. b. H.
WIESBADEN.